

Stellenwert einer oralen antimykotischen
Prophylaxe mit Amphotericin B bei chirurgischen
Intensivpatienten unter Breitbandantibiose

von
Michael Rettig
aus
Braunschweig

1980

1981 #270



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546212_0023

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. E. Rügheimer

Stellenwert einer oralen antimykotischen
Prophylaxe mit Amphotericin B bei chirurgischen
Intensivpatienten unter Breitbandantibiose

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Michael Rettig

aus

Braunschweig

Gedruckt mit Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr. E. Rügheimer

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.1980

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
	1. Problematik der Pilzkrankungen	1
	2. Risikofaktoren für generalisierte Candidosen	3
	3. Sepsis, verursacht durch <i>C. albicans</i> auf Intensivstationen	5
II.	CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DES AMPHOTERICIN B	8
	1. Chemie	8
	2. Pharmakologie	9
III.	EVENTUELLER KLINISCHER STELLENWERT EINER ORALEN ANTIMYKOTISCHEN PROPHYLAXE	13
	1. Erregerreservoir	13
	2. Übertrittsmodi von <i>Candida</i> ins Blut	14
	3. Fiebertypen	18
	4. Sepsis	18

IV.	METHODIK	20
	A. Untersuchungstechnik	20
	1. Verwendete Materialien	20
	2. Entnahmestellen	21
	3. Untersuchungszyklen	26
	4. Serologie	28
	5. Mykologische Laborparameter	29
	6. Histologische Organschnitte	30
	B. Auswertung	30
	1. Labortechnik	30
	2. Histologie	31
	C. Angaben zur Statistik	32
	1. Patienten und ihre Grunderkrankung	32
	2. Breitbandantibiose	41
	3. Therapiekriterien für Amphotericin B	43
V.	PROBLEMATIK DER UNTERSUCHUNGEN	47
	1. Sterilität	47
	2. "Negative" Pilzbesiedlung	48
	3. Sporenbildung der Myzelien	48
	4. Routinemäßige antimykotische Intensivpflege	49

VI.	ERGEBNISSE	49
VII.	DISKUSSION	69
	1. Diagnostik der tiefen systemischen Mykose und der Candida-Sepsis	70
	2. Fungiämie und Sepsis	73
	3. Stellenwert der Prophylaxe	75
	4. Erweiterung der Prophylaxe	84
	5. Minderung der Toxizität	90
	6. Kombinationstherapie	92
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	95
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	98

Meinem Vater gewidmet

I. EINLEITUNG

1. Problematik der Pilzerkrankungen

Die meisten Pilze kommen ubiquitär vor. Von den ca. 200.000 vorkommenden Arten sind nur 50 - 100 für Mensch oder Tier pathogen.

BRANDT (9) beschreibt einen Fall, bei dem *Serratia marcescens*, ein Erreger, der noch vor wenigen Jahren als "*Bacterium prodigiosum*" für völlig apathogen galt, als Ursache für eine tödliche Sepsis gefunden wurde.

Eine solche Situation kann nur als Folge neuer Therapiemöglichkeiten verstanden werden. Keime dieses Pathomechanismus werden als fakultativ pathogen oder, im angelsächsischen Sprachraum, opportunistisch bezeichnet.

Die hauptsächlich in Europa vorkommenden Pilzerkrankungen gliedern sich folgendermaßen auf:

<u>Gruppennamen</u>	<u>Gattung</u>	<u>Krankheit</u>
Dermatophyten (Fadenpilze)	Trichophyton Mikrosporon Epidermophyton	Dermatomykosen (Haut, Haare, Nägel)
<u>Hefen</u> (Sproßpilze)	<u>Candida</u>	<u>Candidiasis</u> (Schleimhäute, Haut, innere Organe, Sepsis)

	Cryptococcus	Kryptokokkose (Lunge, ZNS)
Schimmelpilze (Fadenpilze)	Aspergillus	Aspergillose (Lunge, Gehörgang, Nebenhöhlen)
Dimorphe Pilze	Histoplasma Blastomyces Coccidioides	Systemmykosen, die hauptsächlich außerhalb Europas vor- kommen.

Selbstverständlich darf man im Zeitalter des Fern- und Massentourismus die Erkrankungen an dimorphen Pilzen nicht außerachtlassen.

Die Hefen leben als harmlose unschädliche Saprophyten in der Schleimhaut des Verdauungstraktes und müssen als fakultativ pathogen angesehen werden. Von allen in West-Europa vorkommenden Organ- und Systemmykosen werden die meisten von Pilzen der Gattung Candida verursacht. Innerhalb dieser Gattung ist Candida albicans zu 95 % Ursache der Erkrankungen (34). Candida gliedert sich auf in folgende Untergruppen:

- * C. albicans
- * C. stellatoidea
- * C. tropicalis
- * C. krusei
- * C. parapsilosis
- * C. pseudo tropicalis
- * C. guilliermondii

Die letztgenannten sechs Candida-Arten werden im Verlauf der Arbeit von Candida albicans mit dem Sammelbegriff Candida specizes unterschieden werden.

Die Problematik der Pilzkrankungen beruht auf Diagnoseschwierigkeiten, der Vielfalt der zugrundeliegenden, auslösenden Grunderkrankungen und den zahlreichen toxischen, z. T. irreversiblen Nebenwirkungen der antimykotischen Medikamente. Hinzu kommt, daß es Pilzstämmen gibt, die eine unterschiedliche Sensibilität gegenüber den Antimykotika aufweisen und dadurch eine überdurchschnittlich lange Therapiedauer erforderlich machen. Zusätzlich treten auch Stämme auf, die nach negativ gewordenen Blutkulturen erneut erscheinen, diesmal zum Teil resistent oder erheblich weniger sensitiv. Wegen beschränkter Therapiemöglichkeiten von Organmykosen sollte daher bei gefährdeten Patienten im verstärkten Umfang an alle Möglichkeiten der Frühtherapie gedacht werden.

2. Risikofaktoren für generalisierte Candidosen

Was macht nun aus diesem an sich harmlosen Saprophyten eine ernsthafte Bedrohung für den kranken Menschen?

Mit der Einführung neuer bahnbrechender Arzneimittel wie 1948 der Breitbandantibiotika, 1949 der Kortikosteroide, 1959 der Zytostatika und 1962 der Immunsuppressiva, hat die Medizin nicht nur wertvolle Waffen im Kampf gegen Krankheiten in die Hände bekommen sondern auch gleichzeitig potente Risikofaktoren für generalisierte Mykosen geschaffen, wie das sprunghafte Ansteigen der Systemmykosen in den letzten Jahren zeigt. Zur Pathogenese der generalisierten Mykosen gehört als zentrales Problem die Verminderung der Abwehrkraft. Dies hat zahlreiche Ursachen:

- ** Zytostatika:
(Leukozytendepression, lokale Veränderungen an Schleimhäuten durch Mikroläsionen, Begünstigung von Superinfektionen)
- ** Immunsuppressiva:
Verminderung der immunologischen Abwehrkräfte; T-Lymphozyten)
- ** Breitspektrumantibiotika:
(Antikörper- und Phagozytenunterdrückung, Vitaminmangel, Störung des ökologischen Gleichgewichtes im Darm).
- ** Kortikosteroide:
("Mesenchymmarkose", Leukozytenunterdrückung)
- ** Intensivpflege:
(Künstliche Beatmung, Hämodialyse, Dauerkatheter, Infusionskatheter)
- ** Stoffwechselentgleisungen:
(Diabetes mellitus, Alkoholismus, Hypothyreose, Hypoparathyreose, M. Addison, Pan-kreatitis, Katabolismus durch Mangelernährung, Malabsorption)

Aber auch häufige Relaparatomien, Revisionen sowie große chirurgische Eingriffe bergen ein stark erhöhtes Risiko in sich (6). Ferner darf man die erweiterten operativen und anaesthesiologischen Möglichkeiten der Medizin nicht außerachtlassen, die auch chirurgische Interventionen größten Ausmaßes an Patienten hohen Alters erlauben - allerdings mit deutlich erhöhtem Risiko, gesteigerter, postoperativer Komplikationsrate und längerer Dauer der Intensivpflege-Bedürftigkeit. Die durch Hyperalimentation erzeugte Hyperglykämie begünstigt das Wachstum und die Vermehrung der Sproßpilze (34). Zum Beispiel hatten in einem Zeitraum von 18 Monaten von 33 Patienten unter Hyperalimentation mit Glucose 22 (entsprechend 67 %) eine Pilzseptikämie, ohne zusätzliche Medikation von Antibiotika oder Steroiden (42). Weiterhin gehört zu den Risikofaktoren auch das Alter - wie bei vielen Erkrankungen: Besonders anfällig für Scomykosen sind Kleinkinder und vor allem Patienten, die

sich jenseits des 60. Lebensjahres befinden (59).

All diese prädisponierenden Faktoren wirken zusammen im Sinne des Wortes von Pasteur: "Der Mikroorganismus ist nichts - das Milieu ist alles".

Die Bedeutung läßt sich sehr gut anhand von Sektionsstatistiken erkennen: Aus einer über Bluterkrankungen geht hervor, daß in den 40er Jahren nur bei 5 % der verstorbenen Leukämiker eine Mykose bestand, während in den 60er Jahren der Anteil schon 33 % betrug (57).

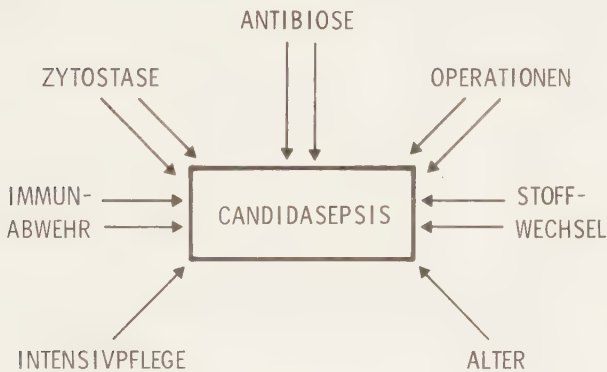


Abb. 1: Risikofaktoren für generalisierte Candidosen

3. Sepsis, verursacht durch Candida auf Intensivstationen

Zitat KEHRER und BRANDT: "In der Pathologie werden ebenso wie in der klinischen Medizin Pilze als Krankheitserreger nicht recht "ernstgenommen": Ist der postmortale Pilznachweis in Organen oder Schleimhäuten ein wenig bedeutendes Epiphänomen bei unheilbaren Grundkrankheiten oder haben die Mykosen eine Bedeutung als Todesursache?" (28)

(Zitat Ende).

Die Tatsache, daß es bei Patienten, die lediglich einer Breitbandantibiose unterzogen werden, zu einer meist symptomlosen Funglämie kommt, steht außer Frage. Entscheidend für das Sepsisgeschehen ist vielmehr die zugrundeliegende Krankheit bzw. Operation in Verbindung mit nahezu unverzichtbarer Antibiose und lebenserhaltender intensivmedizinischer Maßnahmen mit all ihren Inokulationsgefahren. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß den Patienten oft mehrere Antibiotika verordnet werden, d. h. im mehrfachen Wechsel nach den eingehenden Antibiotogrammen oder aber in manchmal nicht sinnvollen Kombinationen.

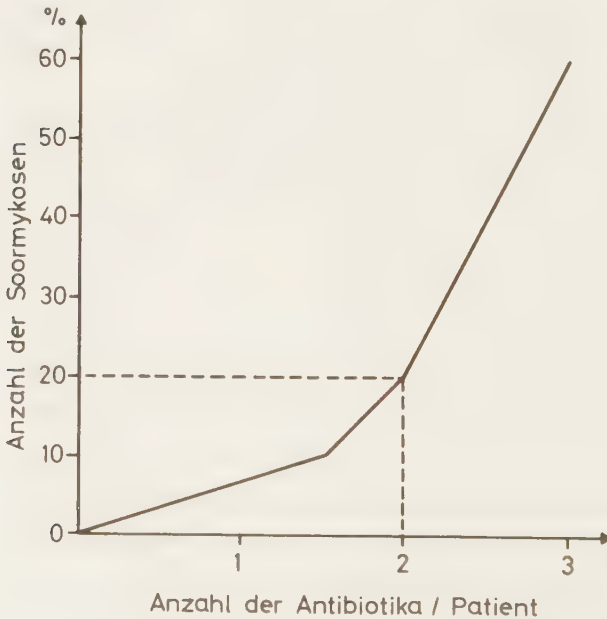


Abb. 2: Abhängigkeit der Soormykosen von der Anzahl der Antibiotika pro Patient (59).

Die Gefahr der Pilzsepsis besteht darin, das opportunistische Pilze erst durch das Wirksamwerden zahlreicher, prädisponierender Pathomechanismen das ganze Ausmaß ihrer Pathogenität entfalten können.

In früheren Jahren standen hauptsächlich endogene Ursachen für Stermykosen im Vordergrund, während im Rahmen der Intensivpflege heute zusätzlich weitere exogene Mechanismen beachtet werden müssen (Katheter, Infusionslösungen, Dauerkatheter), die ihrerseits nach speziellen Präventivmaßnahmen verlangen. Die Möglichkeit, eine Funglämie durch das Entfernen aller möglicherweise infizierten Cava-, Pulmonal-, Urin- und Dauerkatheter (22) sowie durch das Absetzen aller Antibiotika, Immunsuppressiva und Zytostatika zu beseitigen, scheint gerade auf Intensivstationen keine Lösung, da bei den Patienten ohne diese Mittel nicht gearbeitet werden kann. (Das Absetzen aller Antibiotika kann bei einem Patienten mit einer ernsten bakteriellen Infektion sehr gefährlich, wenn nicht tödlich sein) (51).

22 von 35 Patienten erholten sich 26 nach 76 Stunden (40); leider sind keine Angaben über die Grunderkrankung und die Notwendigkeit von Dauerkathetern vorhanden.

Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, daß es an dem neugelegten Katheter zu einer sekundären Candida-Besiedlung durch das kontaminierte Blut kommt. STONE et al (51) berichten, daß in letzter Zeit ca. ein Fünftel der durch Hefen verursachten Sepsis-Fälle durch kontaminierte Venen-Katheter ausgelöst worden sein sollen.

Hinzu kommt ein häufiges ärztliches Verhalten:

1. zu warten, bis man auf eine Candida Sepsis gestoßen ist
oder

2. Intravenöse Prophylaxe mit Amphotericin B.

Beides kann nicht befriedigen.

Im Pathologischen Institut Erlangen wurden alle Autopsien von 1901 - 1976 auf die Häufigkeit von Organmykosen untersucht. Bis 1940 waren es 0,2 - 0,5 %; 1950 - 1970 etwa 1 % und seit 1976 über 2 % (9) und in den letzten Jahren bis zu 3,1 % (28).

Die ansteigende Tendenz unterstreicht mit Deutlichkeit die Forderung, die gesamte Problematik von Pilzkrankungen bei Patienten in Krankenhäusern, insbesondere jedoch bei Patienten von Intensivstationen, näher abzuklären.

In diesem Zusammenhang ist es unerlässlich, KEHRER und BRANDT (28) nochmals zu zitieren: " Unter diesem Blickwinkel ist jede Mykose ein wesentlicher Befund, der das Schicksal des Patienten mitentscheidet, und kein harmloses Epiphänomen." (Zitat Ende).

Aus all den angeführten Gründen muß alles getan werden, um solche Komplikationen zu vermeiden. Dazu gehört die engmaschige Überwachung, Diagnostik, die pflegerische und medikamentöse Prophylaxe.

Im folgenden soll die orale antimykotische Prophylaxe mit Amphotericin B auf ihre klinische Bedeutung untersucht werden.

II. CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DES AMPHOTERICIN B

1. Chemie

Amphotericin B zählt zu den Polyenantibiotika und wurde 1955 aus *Streptomyces nodosus* isoliert. Es handelt sich bei dieser Substanz um ein makrozyklisches Lakton mit 7 konjugierten Doppelbindungen (siehe Abb. 3). Daher auch die Bezeichnung Polyen-Antibiotikum, zu denen auch Nystatin und Pimaricin gehören.

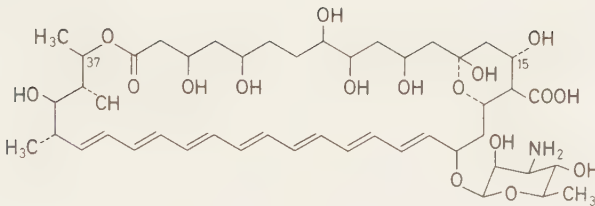


Abb. 3: Amphotericin B; nach FORTH (19)

Amphotericin weist einen mit dem Laktonein glykosidisch gebundenen Aminosucker (Mykosamin) auf. Diese Polyene sind ungesättigt und daher licht- und oxydationsempfindlich. Die Substanz ist als Trockensubstanz unter Licht- und Luftabschluß 6 Monate haltbar. Da sie in Wasser unlöslich ist, liegt sie in ihrer Handelsform als Natrium-desoxycholat-Komplex vor (19).

2. Pharmakologie

Insbesondere für die systemische Therapie steht noch kein besseres Antimykotikum zur Verfügung (trotz seiner Toxizität), da es über ein breites, alle menschenpathogenen Pilzarten umfassendes Wirkungsspektrum verfügt und zusätzlich eine außergewöhnlich niedrige Resistenzentwicklung aufweist. (Es wurden bisher nur 2 Fälle beschrieben. In einem Fall handelte es sich um einen Patienten mit defekter Leukozytenfunktion ;14).

Besonders bei Patienten mit Immundefekten ist auf eine Resistenzentwicklung zu achten.

Der Wirkungstyp ist fungistatisch und in hohen Dosen fungizid.

Bei Pilzen enthält die Zytoplasma-Membran Sterole – bei *Candida* Ergosterol; (14). Diese Sterole bilden mit den Polyenen Komplexe, die zur Ausbildung einer Pore in der Zytoplasma-Membran führen. (siehe Abb. 4)

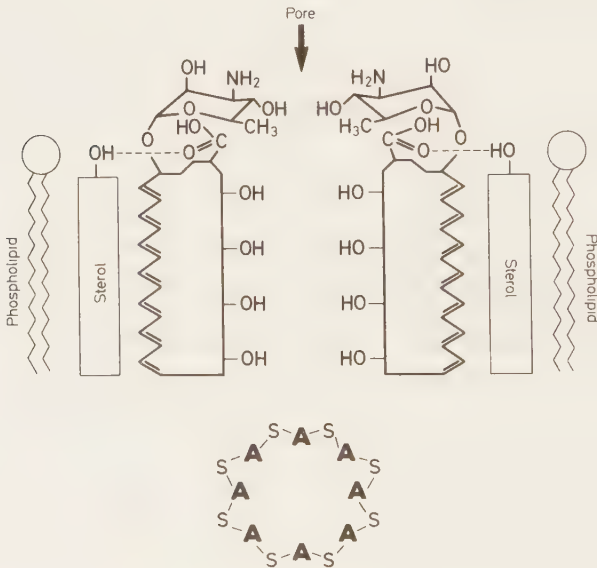


Abb. 4: Komplex- und Porenbildung.

Amphotericin: —A; Sterol: s ; Nach FORTH (19).

Da dieser Vorgang im Hinblick auf eine, in einem folgenden Kapitel zu besprechende Kombinationstherapie wichtig ist, Zitat aus FORTH (19):

"Das asymmetrisch gebaute Polyenmolekül tritt sowohl mit seinem hydrophoben, als auch mit seinem hydrophilen Anteil in Wechselwirkung zu dem Sterol. (siehe Abb. 4). Dadurch werden dessen Bindungen zu den Phos-

phorlipiden gelockert, was eine Umorientierung in der Membran zur Folge hat. 5 - 10 der binären Komplexe ordnen sich ringförmig an und bilden eine Pore". (Abb. 4) - (Zitat Ende).

Durch diese Pore treten sowohl zytoplasmatische Bestandteile aus, als auch andere Stoffe ein. (Z. B. 5-Fluorcytosin, welches dann die Proteinsynthese hemmt).

Amphotericin B hat bei oraler Gabe eine verschwindend geringe Resorption, weshalb es lokal (Haut, Schleimhaut, Darm) gefahrlos appliziert werden kann.

Es hat eine Halbwertszeit von ca. 20 h, weist eine schlechte Gewebediffusion, sowie unzureichende Liquorgängigkeit auf, weshalb es im Falle einer Pilzmeningitis intrathekal injiziert werden muß.

Es wird langsam über die Nieren ausgeschieden, ca. 5 % in 24 h (19). Bei den toxischen Nebenwirkungen ist zu beachten, daß die Nephrotoxizität (Nephrokalzinose, renale tubuläre Azidose, Hypokaliämie) an erster Stelle steht. Eine Häufigkeit von 80 % Nierenschäden (19) scheint zu hoch, da es zahlreiche Beispiele in der Literatur gibt, daß Amphotericin B i. v. ohne Nierenschädigung toleriert wird - bei individueller Dosierung und Beachtung spezieller Therapie-Schemata. (In diesem Zusammenhang sei auf das Kapitel VII 5 verwiesen). Weiter sind zu erwähnen gastro-intestinale Unverträglichkeiten, Hämoglobinopathien (Hämoglobinausfall) und die - selteneren - Leberschädigungen, neurotoxischen und allergischen Reaktionen.

Die Thrombophlebitis an der Einstichstelle kann weitgehend vermieden werden, wenn

- a. die Vene täglich gewechselt
- b. so distal wie möglich eingegangen wird
- c. eine Scalpnael für Kinder Verwendung findet.

Mit Nystatin besteht eine Kreuzresistenz, in physiologischer Kochsalzlösung kommt es zur Ausfällung.

Bei der i. v. Verabfolgung ist streng darauf zu achten, daß

- a. die Dosis einschleichend über 3 Tage auf die Tageshöchstosis von 1 mg/kg/KG gesteigert,
- b. die Dosis von 1 mg/kg/KG pro die nicht überschritten,
- c. die Gesamtdosis von 4 g eingehalten wird,

da sonst die Nephrotoxizität exponential ansteigt. Bei über 5 g kommt es zu Irreversiblen Nierenschäden;(19).

Klinisch müssen folgende Laborparameter vor und während der Therapie kontrolliert werden,

*** Nierenfunktion

*** Leberfunktion

*** Serumkalium

da es leicht zu wesentlichen Hypokaliämien kommt. (Empfehlung: Vor Beginn der Therapie großzügig Kalium substituieren und reichlich Flüssigkeit zuführen).

Der Vorteil gegenüber 5-Fluorcytosin besteht darin, daß 5-Fluorcytosin ein schmales Wirkungsspektrum und eine Resistenzfrequenz von 10 % besitzt. In der Kombination allerdings ergänzen sich beide Medikamente hervorragend (Siehe Kapitel VII 6).

Die Bildung 5-Fluorcytosin resistenter Mutanten erfolgt ständig und spontan, so daß in jeder normal sensiblen Population eine Minorität resistenter Zellen vorhanden ist. Alle bisher untersuchten 5-Fluorcytosin resistenten Pilzstämme zeigten eine normale Sensibilität gegenüber Amphotericin B (44). Amphotericin B soll auf keinen Fall mit Miconazol kombiniert werden, da die kombinierten Medikamente schlechter wirksam sind

als Jedes einzelne für sich (43).

Bei der i. v. Therapie mit Amphotericin B wird mit 0,1 mg/kg/KG pro die einschleichend begonnen. Bei Erreichen der Tagesdosis von 0,5 - 1,0 mg/kg/KG stellt sich im Plasma im steady state eine Konzentration von 1 - 2 μ g/ml ein und liegt damit über der MHK (MIC) der in Frage kommenden Erreger.

Bei genauer Beachtung der Dosierung (während der Therapie kann das Serum Kreatinin bis auf 3,5 mg % steigen, die Kreatinin-Clearance bis auf 25 ml/min sinken) macht der Anteil der chronischen Nebenwirkungen weniger als 10 % aus (32).

III. EVENTUELLER KLINISCHER STELLENWERT EINER ORALEN ANTIMYKOTISCHEN PROPHYLAXE.

1. Erregerreservoir

Soorpilze können - auch bei Gesunden - aus Sputum, Urin, Magensaft oder Stuhl isoliert werden. Im Sinne des Hospitalismus muß auch an das Vorhandensein von resistenten Candidakulturen gedacht werden, bzw. von Kulturen mit verminderter Sensibilität.

Da die Einstichstellen der Infusionsflaschen offenliegen, muß bei dem häufigen Umstöpseln auf den Intensivstationen auch mit infizierten Infusionslösungen gerechnet werden.

Ebenso kommen kontaminierte Beatmungsgeräte und eine Übertragung der Pilze durch das Pflegepersonal in Betracht.

Während ein gesunder Magen nicht als Ausgangspunkt für eine Candiämie in Frage kommt, muß eine morphologisch veränderte Schleimhaut z. B. im Oesophagus und Magen (hier Magenulcus) als hämatogener Streuherd in

Erwägung gezogen werden. Diese Möglichkeit konnte bisher nicht klar ausgeschlossen werden. Ebenso verhält es sich mit Verbrennungswunden 3. Grades und großen granulierenden Wunden, von denen ein Übertritt in Blut und Lymphbahn statthaben könnte.

STONE et al.(49) stellten in einer Studie fest, daß es bei Gesunden trotz ubiquitären Befalles des Darmes nicht zu einer Sepsis kommt, da das Zahlenverhältnis Bakterien - Pilze eine entscheidende Rolle spielt. Normalerweise üben Magen-Galle- und Pankreassaft auf Pilze einen fungiziden Effekt aus, distal des Jejunums sorgt eine reichliche bakterielle Flora dafür, daß das Wachstumsverhältnis Bakterien - Pilze im Gleichgewicht bleibt.

Die Tatsache, daß seit verstärkter Nutzung von Antibiotika, Zytostatika, Corticoiden sowie Immunsuppressiva vermehrt Organmykosen auftreten, beruht weniger auf histologisch faßbaren Pilzherden, als vielmehr auf dem mit konstanter Regelmäßigkeit stattfindenden Übertritt von Pilzen in die Blutbahn -, da es durch diese Medikamente zu einem verstärkten Wachstum der Pilze im Intestinal-Trakt kommt und die Elimination im Blut gehemmt ist.

Als Hauptreservoir stellt sich das Jejunum dar, jener Teil des Darmes, der beim Gesunden die geringste Candidabesiedlung aufweist.

2. Übertrittsmodi von Candida ins Blut.

Zum besseren Verständnis der Pathologie der Candida-Sepsis soll der Übertrittsmodus der Hefen in die Blutbahn ausführlich dargelegt werden, um anhand der dargestellten Phänomene die orale antimykotische Prophylaxe besprechen zu können.

Da in der gegenwärtigen Literatur einige sehr widersprüchliche Ansich-

ten existieren, soll die Persorption als Hauptphänomen, aber auch die Frage, ob Hefen über kontaminierte Wunden, Hautläsionen und Katheter-einstichstellen in das Blut gelangen können, untersucht werden. Ebenso soll dargestellt werden, in wie weit längerer Krankenhausaufenthalt im Sinne einer Übertragung zu einem Befall mit Candida führen kann.

E. F. GUSTAV HERBST, Professor der Medizin in Göttingen, war der Entdecker des nach ihm benannten "Herbst-Effektes". Im Jahre 1834 fand er den Übertritt von festen, ungelösten Partikeln aus dem Darmlumen in den Chylus und von dort über den Ductus Thoracicus in den Blutkreislauf.

VOLKHEIMER hat 1963 den passiven Durchtritt von Stärkekörnern, Pollen, Sporen und Polyvinylchlorid-Kügelchen parazellulär durch die Epithelschicht des Darmes bewiesen und beschrieben. Er war es auch, der diesem Vorgang den Namen Persorption gegeben hat. Die Persorption spielt sich dort ab, wo die Motorik der Muscularis Mucosae am stärksten ist - am Jejunum und der Zottenpumpe. (Diese Beobachtungen konnten durch STONE et al. 1973 bekräftigt werden). Von entscheidender Bedeutung für die aktuelle Anzahl der Stärkekörner im Blut war die vorhandene Partikelmenge im Darm.

KRAUSE et al. (29) haben 1969 einen interessanten Selbstversuch unternommen, um festzustellen, daß *C. albicans* beim Menschen über die Persorption in das Lymph- und Blutsystem gelangen kann. Nach Einnahme von 80 g *C. albicans* zeigte sich nach 2 h *C. albicans* im Stuhl, nach 2.45 h im Urin, nach 3 h im Venenblut, nach 3.15 h wiederum im Urin und nach 6 h nochmals im Venenblut. Interessant ist das nahezu gleichzeitige Auftreten in Urin und Venenblut. Später waren die Blutproben negativ, da wahrscheinlich alle Hefen in Kapillarfiltern hängen geblieben waren. Weiterhin ist bemerkenswert, daß die Hefen nur 4 1/2 h im Verdauungstrakt

waren (es wurde massiv abgeführt). Aus der Arbeit seien zwei Sätze zitiert: "Die Persorption von *C. albicans* muß als pathogenetischer Faktor von Organmykosen bei Patienten mit antibiotischer Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn die permanente Persorption statt hat und die Abwehrmechanismen des Patienten nicht mehr zur Beherrschung einer Fungämie reichen." (Zitat Ende). Die zytostatische Therapie hat durch die dabei auftretenden Mikroläsionen des Darmes eine verstärkende Wirkung.

MALE et al.(33) konnten durch Tierversuche darstellen, daß die Sproßpilze im Magen weder tief eindringen, noch es zu einer Persorption kommt, während im Dünndarm regelmäßig eine Durchwanderung auftritt. Der Vorgang stellt sich wie folgt dar: Zunächst kommt es im Bereich einer der Mucosa eng anliegenden Pilzzelle zur Einziehung der Epithels, dann zum Auseinandertreten der tiefer liegenden Epithelzellen. Es bildet sich quasi ein Trichter, durch den die Pilzzellen die Propria erreichen, durch die Lamina basalis und von dort in die Gefäße der Submucosa gelangen.

Die nächste Station, in der sich die Pilze histologisch nachweisen ließen, waren Immer, auch wenn sich keine Sepsis ausgebildet hatte, die Nierentubuli.

In einer Studie konnte gezeigt werden, daß nach 3-wöchigem Klinikaufenthalt sich der Anteil an Patienten, die einen Hefenachweis im Stuhl hatten, um 56 % erhöht hatte (49). Ein längerer Krankenhausaufenthalt, aber besonders die Anwendung von Breitbandantibiose, begünstigen das Überwuchern des Darmtraktes mit *C. albicans*. Die Persorption erfolgt am leichtesten im Jejunum (wie bereits von VOLKHEIMER festgestellt),

Jenem Teil, der normalerweise am wenigsten besiedelt ist.

Durch das Verschwinden einer Candidämie nach Gabe eines oralen Antimykotikums konnte gezeigt werden, daß

- a. der Übertritt der Pilze im Magen-Darmtrakt vonstatten geht und
- b. diese Form der Therapie einen entseheidenden Effekt hat (50).

Nach HERMANEK (25) finden sich in Tonsillen Gesunder häufig Pilze, die bei generalisierten Mykosen als Fokus in Frage kommen können.

WEBER et al. (56) beschrieben einen Fall, bei dem sie die Möglichkeit, daß über die Tonsillektomiewunde *C. albicans* ins Blut gelangte, nicht ausschließen konnten. (Nach 10 Tagen trat ein Pleuraempyem auf, ohne daß eine Antibiotika-Therapie vorausgegangen ist.)

Zumindest muß bei Intensivpatienten damit gerechnet werden, daß über infizierte Platzbäuche oder große granulierende Wundflächen *C. albicans* in das Blut übertritt.

Ebenso wird der Übertrittsmodus von *C. albicans* über Magenulcera und Verbrennungswunden in Blut und Lymphe für möglich gehalten (46, 13), von anderen Autoren wiederum abgelehnt (50).

STONE (48) behauptet, kontaminierte Wunden scheinen nur dann von Bedeutung zu sein, wenn Katheter direkt durch das infizierte Gewebe hindurchgehen, und so als Gleitschiene dienen. Analog muß man Drains und Laschen, insbesondere die nach Pancoast, als potentielle Gleitschiene betrachten.

Candida-Infektionen exogener Natur können ebenso über infizierte Infusionslösungen, Beatmungsgeräte, Trachealkanülen und Blasenkatheter in den Körper gelangen.

1/5 aller Candidaseptikämien sollen durch infizierte Infusionsbestecke

verursacht sein (12).

Interessanterweise scheint *C. albicans* nicht von der Lunge aus hämatogen zu streuen, andererseits ist die Lunge bei Septikopyämien regelmäßig mitbetroffen (21).

3. Fiebertypen

Die Schwierigkeit der Diagnostik zeigt sich darin, daß sogut wie alle bekannten Fiebertypen auftreten können. Entscheidendes Kriterium ist, daß die Temperatur nach ursprünglich eingetretener Entfieberung erneut ansteigt, oder aber trotz gezielter Antibiose hoch bleibt.

Die Temperaturschwankungen können sich zwischen 38°C - 40°C bewegen; das Fieber ist meist schleichend bis remittierend, selten septisch (34). Es kann aber auch intermittierend (bei Sepsis) sein, mit ansteigenden Leukozytenzahlen; Milz und Leber sind vergrößert.

Es treten Schüttelfröste auf, Fieberspitzen sind gerne nachts, oder einmal, manchmal zweimal am Tage mit den Spitzen morgens und abends. Tritt eine Kontinua auf, so bewegt sie sich meist zwischen $37,5^{\circ}\text{C}$ und $38,5^{\circ}\text{C}$.

4. Sepsis

Bei der schon eingangs erwähnten Untersuchung am Erlanger Pathologischen Institut fällt auf, daß es seit 1966 und speziell seit 1971 zu einem dramatischen Anstieg der Organmykosen in Oesophagus, der Lunge, Nieren und dem Gehirn gekommen ist (28).

Die Antibiotika beeinflussen das Pilzwachstum auf vielfältige Art und Weise:

- a. direkte Stimulation durch 32 Gentamycin (33)
 32 Doxycyclin (18)
- b. gleichzeitig dienen Proteine, aus den durch Antibiotika zerfallenen Bakterien, den Pilzen als Nährboden.
- c. Die Pilze haben zum Wachstum usw. ein größeres Angebot an Nährstoffen zur Verfügung.
- d. Die den Pilz schädigenden Bakterien-Toxine entfallen (12).

Wieder werden wir an die Wechselbeziehung Milieu und Wachstum erinnert.

Zu einer Sepsis kann es nur kommen, wenn das Retikulo-histiozytäre-System in seiner Filter- bzw. Sequestrationfähigkeit gestört ist. Die Leber ist normalerweise in der Lage, über das Pfortadersystem eingedrungene Pilze mittels der phagozytierenden Kupfferschen Sternzellen zu eliminieren. STONE et al. (50) konnten zeigen, daß eine Filterleistung von 10.000 Zellen/ml auf eine Zelle/ml vorhanden ist.

Antimetaboliten (z. B. Vincristin, 5-Fluoruracil) senken den Filterfaktor um den Faktor 100, Corticosteroide vermindern ihn um den Faktor 1.000 (46).

Ebenso muß bei portaler Hypertension mit einer frühen und starken Dissemination gerechnet werden.

Das Problem infizierter Katheterspitzen ist hinreichend bekannt. Entsprechende Untersuchungen haben gezeigt, daß es sich nahezu ausnahmslos um Abscheidungsthromben handelt, die sich erst auf der Basis einer schon bestehenden Fungiämie bzw. Septikämie entwickeln (34).

Letzteres stellt klar heraus, wo man den Hebel der Prophylaxe ansetzen muß: Am Ort des ursprünglichen Geschehens - im Darm - muß der Übertritt der Pilze in das Blut weitgehend verhindert werden.

IV. METHODIK

A. Untersuchungstechnik

1. Verwendete Materialien

Zur Entnahme der Abstriche wurden trockene, sterile Wattetupfer (aufbewahrt in sterilen Röhrchen) benutzt. Die Röhrchen wurden vor erneutem Verschuß über einem mobilen Bunsenbrenner abgeflammt, um jede Kontamination weitgehend zu vermeiden.

Von verdächtigen Hautbezirken wurden mittels steriler Skalpelle Hautschuppen und Haare abgeschabt.

Die Beimpfung der Nährmedien erfolgte am gleichen Tag. Als Bebrütungsmedien dienten Grütz-Kimmig-Agar nach RIETH, der mit Refobacin angereichert war. (Refobacin gibt den Hefen Raum für das Wachstum). (**)

Ein weiterer Nährboden war Reisagar nach RIETH - ITO - SCHIRREN, welcher für den zweiten Bebrütungszyklus verwendet wurde. (***)

** Rezept Kimmig-Agar:

Glucose 10 g, NaCl 5 g, Pepton 5 g, Standard II 5 g, Agar-Agar 18 g ad 1.000 ml a. d. Glycerin 5 ml + 1 Ampulle à 40 mg Refobacin.

*** Rezept Reis-Agar:

Um Candida zuverlässig von anderen Hefen unterscheiden zu können, braucht man besondere Nährböden, die den Sproßpilz (be-reits gewachsen auf dem Kimmig-Agar) zur Bildung der für C. albicans charakteristischen dickwandigen Chlamydosporen anregt. Candida spricht auf Japanreis besonders gut an. Man verfährt wie folgt: Japanreiskörner 20,0, Agar-Agar 20,0, Leitungswasser zu 1.000,0. 45 Min. kochen, durch mehrere Lagen Mull filtern, das Filtrat mit Agar-Agar versetzen und im Dampftopf erhitzen, bis der Agar flüssig ist. Dann 15 Min. im Autoklaven oder 30 Min. im Dampftopf sterilisieren und 1 - 2 mm dick in Petrischalen einfüllen.

Die gewonnenen Blutproben wurden in mit Grütz-Kimmig-Agar gefüllten Röhrchen aufbewahrt. Der Agar wurde vorher verflüssigt und auf 37°C abgekühlt; die Belmpfung erfolgte sofort in Schräglage, und zwar exakt in der Schräglage, in der anschließend auch bebrütet wurde.

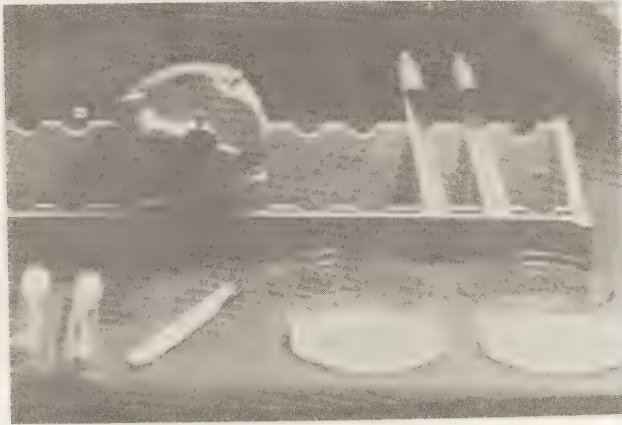


Abb. 5: Verwendete Untersuchungsmaterialien;
von links nach rechts:
Abnehmeröhrchen, Bunsenbrenner, Skalpell,
Reagenzgläser für Blutproben, Kimmig-Agar,
Reis-Agar.

2. Entnahmestellen

Als Hauptlokalisationen der Candida sind Trachea, Haut, Schleimhaut, Wunde, Stuhl und Urin anzusehen (60).

SEELIGER (45) fordert zur Diagnose von Organmykosen folgende Untersuchungen:

- a. direkte mikroskopische Untersuchungen von
 - * Sekreten
 - * Exkreten
 - * Punktaten

⌘ Gewebsproben

b. Kulturen, möglichst inklusive Keimzählung.

c. Immuno-serologische Tests (Titerdynamik).

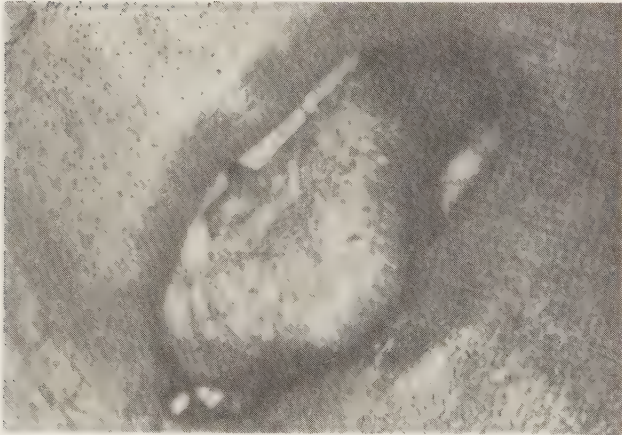


Abb. 6: Massiver *Candida-albicans*-Befall der Zunge

Bei Risikopatienten schlägt SEELIGER die Kontrolle von Blut, Urin, Stuhl und Wunden vor (46). Wegen der hohen Filterleistung der Kapillarbette (10.000 Zellen/ml), wurde das Blut arteriell abgenommen (50). Die Chancen, eine mit *C. albicans* infizierte Blutprobe zu erhalten, ist arteriell 10 x größer als venös (48).

In Anlehnung an obige Forderungen wurden die Abstriche aus allen Körperöffnungen, Wunden, Drains, Laschen sowie Trachea, genital-rektal-Bereich aus Blut, Urin und von liegenden Kathetern gewonnen. Bei den Kathetern wurden entweder die Einstichstelle und/oder der 3-Wege-Hahn abgestrichen. In besonderen Verdachtssituationen wurden die Katheterspitzen untersucht.

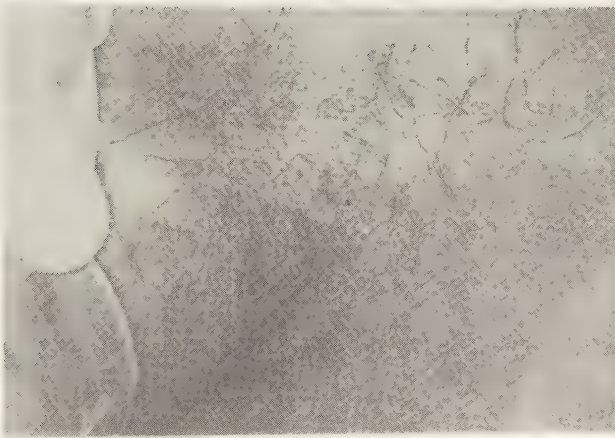


Abb. 7: *Candida albicans* in der Achselhöhle

Die typischen Hautlocl, wie feuchte und intertriginöse Bezirke, wurden routinemäßig mituntersucht, um den *C. albicans*-Befall generell, und speziell die Kontamination auf der Intensivstation verfolgen zu können. Es wurde streng darauf geachtet, die Rektal-Abstriche intrarektal durchzuführen, um eine Stuhlbeimengung zu erreichen.

Die Trachealabstriche wurden durch Absaugen des Intubierten Patienten gewonnen.



Abb. 8: Massive *C. albicans*-Besiedelung im Impulnaltersstadium



Abb. 9: Granulierende Wundfläche eines Platzbauches; massiv infiziert mit *C. albicans*

Urinproben sollten durch Mittelstrahl gewonnen werden. Bei liegenden Blasen - Dauerkathetern erübrigt sich dieses Verfahren, allerdings muß betont werden, daß die außenliegende Katheteröffnung vor Entnahme der Urinprobe zu reinigen ist.



Abb. 10: Anus praeter; sekundär infiziert mit *C. albicans*

Es muß beachtet werden, daß die Werte nicht bindend verlässlich sein können und *cum grano salis* gesehen werden müssen. Andererseits muß darauf verwiesen werden, daß, wenn streng *lege artis* vorgegangen wird, nur eine suprapubisch gewonnene Urinprobe eine exakte Aussage erlaubt. Ob dies allerdings zur Routinekontrolle und speziell bei schwerkranken Intensivpatienten machbar, insbesondere zumutbar ist, soll hier nicht erörtert werden. Anstelle davon sollte man zur Auszählung der Keime,

bzw. zur Suche nach Pilzzylindern im Urin übergehen.

Bei den Beatmungsgeräten wurden die Abstriche aus den Verdampfern und/oder den Inspirationsschläuchen entnommen.

3. Untersuchungszyklen

Die Untersuchungszyklen wurden in 3 Abstriche mit jeweils 4 Tagen Unterbrechung eingeteilt. Oberster Grundsatz war, die Beobachtungszeit des Patienten so kurzfristig wie möglich, aber so lange wie nötig zu halten, um bei den durchwegs gefährdeten Patienten eine umfangreiche systemische Therapie, falls erforderlich, nicht zu lange zu verzögern. Bei der Entscheidung, wann eine Blutprobe abzunehmen sei, wurden die Vorschläge von SEELIGER (46) befolgt.

Demzufolge hängt der Erfolg eines positiven Pilznachweises im Blut entscheidend vom Zeitpunkt der Blutentnahme ab sowie von der Anzahl der Untersuchungen. Er empfiehlt, bei Risikopatienten grundsätzlich vor Beginn der Antibiotika-Therapie, dann wiederholt zu unterschiedlichen Zeiten, 8 - 10 ml Blut abzunehmen und vor allen Dingen zu Beginn der Fieberphase (siehe Abb. 11).

Durch die Einteilung in drei Untersuchungszyklen ergaben sich pro Patient durchschnittlich 42 Abstriche.

Insgesamt wurden 2600 Abstriche abgenommen und 3900 Kulturen angelegt und bebrütet.

1300 Kulturen waren mikroskopisch auszuwerten.

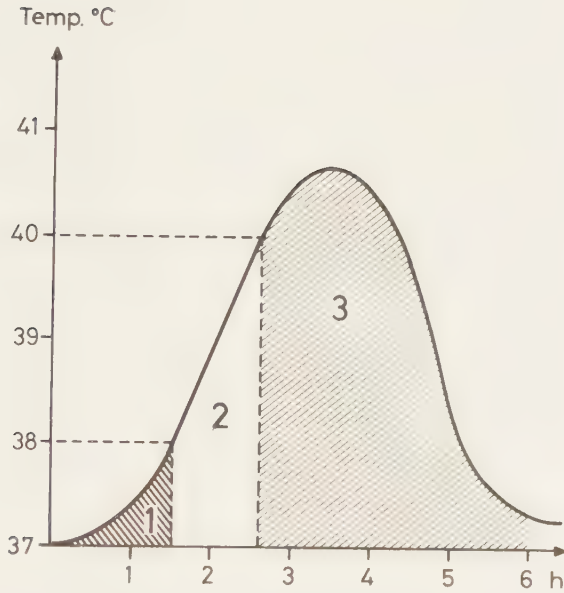


Abb. 11: Abhängigkeit der positiven Blutkultur von der Fieberkurve: 1. Optimaler Zeitpunkt
 2. noch erfolgversprechend
 3. keine Erfolgsaussichten auf eine Candida-positive Blutkultur.

Nach SEELIGER (46)

4. Serologie

Bei Verdachtspatienten wurden zusätzlich zu den Blutkulturen noch serologische Untersuchungen vorgenommen. In diese Gruppe fielen Patienten, bei denen sowohl in Wunden, Trachea und Urin ein positiver *C. albicans*-Befall auftrat, oder aber solche, die charakteristische Fiebertypen aufwiesen, bzw. eine lange Kontinua mit zwischenzeitlichen septischen Temperaturen.

Es wurde streng darauf geachtet, den Zeitpunkt (siehe Abb. 11) günstig zu wählen, dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, zum Abnahmezeitpunkt manchmal den optimalen Zeitraum überschritten zu haben.

Nach SEELIGER ist eine Candida-Infektion tiefer Gewebe immer dann wahrscheinlich, wenn bei wiederholten Untersuchungen im Abstand von 2 - 3 Wochen ein ursprünglich negativer Test auf präzipitierende Antikörper positiv wird, oder die Zahl der Präzipitatbanden zunimmt. Bei *C. albicans* ergeben sich zwischen 1 - 7 Banden; - bei Candida-Infektionen tiefer Gewebe nimmt diese Zahl zu, bei Wirksamwerden therapeutischer Maßnahmen ab.

Im Serum existiert ein gegen *C. albicans* gerichteter Faktor, von dem folgende Eigenschaften bekannt sind: (11)

- a. Protein
- b. Molekulargewicht 10.000 - 20.000
- c. vorhanden in γ - und β -Globulinfraktion
- d. hitzebeständig 70 °C 1 h
- e. Kältetoleranz - 20 °C
- f. dialysierbar
- g. nicht ultrafiltrierbar
- h. durch Trypsin inaktivierbar
- i. spezifisch für *C. albicans*

Eine Früherfassung einer Candida-Infektion ist möglich mit dem indirekten Candida-Hämagglutinations-Test auf IgM, (Schleimhautbesiedlung = Zellwandantigene), da zu Beginn einer Candida-Infektion diese Klasse zuerst gebildet wird.

Nach meistens einer Woche kommt es zur Bildung von IgG (systemisch, Organmykose = Intrazelluläre Antigene; 57), die mit dem indirekten Immunfluoreszenztest erfaßt werden. Normalwert: Titer 1:10 - 1:80 (bei 80 eventuell schon Schleimhautbefall im Darm; 34). Beim Hämagglutinationstest ist der Normaltiter 1: 5 - 1:160. Zur Diagnose verlangt man eine Titerdynamik. Signifikant ist ein Anstieg bzw. Abfall um 3 Titerstufen, a b e r 1:20 → 1:160 ist trotz Normalbereiches Ausdruck einer Infektion.

5. Mykologische Laborparameter

Intertriginöse Hautbezirke wurden vor Entnahme des Abstriches mittels eines sterilen Alkoholtupfers sorgfältig gereinigt, um eine bakterielle Kontamination zu vermeiden.

Die entnommenen Blutproben wurden auf Grütz-Kimmig-Agar verteilt. Es wurde darauf geachtet, das Blut auf eine möglichst große Fläche zu verteilen.

Die Urinproben wurden zentrifugiert und das Sediment gleichmäßig mittels eines sterilen Tupfers auf Grütz-Kimmig-Agar-Platten verteilt.

Die Stuhlabstriche wurden durch vorsichtiges Ausstreichen als hauchdünner Film auf Agar-Platten aufgetragen und normal bebrütet.

6. Histologische Organschnitte

Bei der Untersuchung der Organe auf Pilzbefall wurden an definierten Stellen, jeweils von der Organoberfläche und/oder Schnittfläche bzw. aus nekrotischen oder abszedierenden Stellen Abstriche gemacht. Die Gewinnung der Organblöcke erfolgte durch definierte Schnitte (die z. B. die Konvexität des Organes erfassen) und Entnahme an standardisierten Stellen (ca. $2 - 4 \text{ cm}^3$). Von verdächtigen Bezirken wurden zusätzlich Proben entnommen.

B. Auswertung

1. Labortechnik

Die Abstrichtupfer wurden unter Vermeidung jeglicher äußerer Kontamination auf Grütz-Kimmig-Agar überimpft. Dabei wurde darauf geachtet, daß der Tupfer während des Bestreichens abgerollt und die gesamte Agar-Fläche mit einem Film überzogen wurde. Die Bebrütung erfolgte über 2 Tage bei 37°C . Danach wurden die Hefekulturen mittels einer sterilen Metallöse auf Reis-Agar nach RIETH-ITO-SCHIRREN überimpft. Anschließend wurde der Ausstrich mit einem Deckgläschen bedeckt, und die Petrischale 2 Tage bei Zimmertemperatur bebrütet.

Danach wurden die Präparate mikroskopisch auf Hefewuchs und speziell auf Chlamydosporen untersucht, um eine Unterscheidung in *C. albicans* und *C. spezzies* vornehmen zu können. Eine weitere Differenzierung der *C. spezzies* mittels der bunten Reihe wurde nicht durchgeführt, da es für die Klinik nicht diese Bedeutung hat.

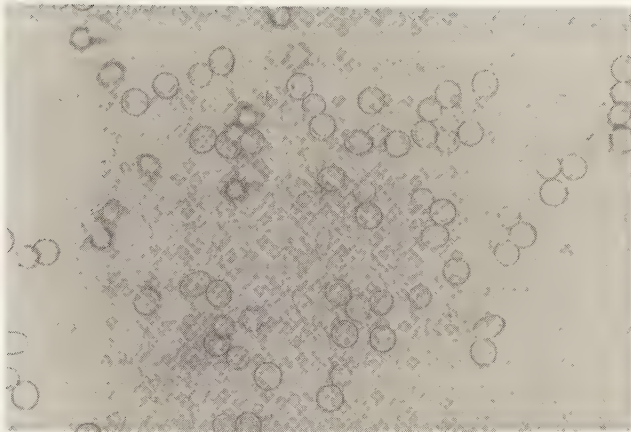


Abb. 12: *C. albicans*; Chlamydosporen unter dem Mikroskop

2. Histologie

Die bei der Autopsie präparierten Organblöcke wurden in Formol aufbewahrt, anschließend mittels der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in Paraffin gegossen. Es folgte die Hämalaun-Eosin-Standardfärbung; die Schnittdicke betrug 4 μ . Die Organblöcke, die bei der Durchmusterung der Präparate als mykoseverdächtig identifiziert wurden, wurden wie folgt behandelt:

- a. Entfernung des Paraffins mit Xylol
- b. Wässerung mit absteigender Alkoholreihe
- c. Pilzspezialfärbung nach GROCCOTT (Silberfärbung)

Anschließend mäanderförmige Suche auf Pilzbefall. Diese Untersuchungen wurden an insgesamt 11 Organblöcken von 4 Patienten vorgenommen.

C. Angaben zur Statistik

1. Patienten und Ihre Grunderkrankung

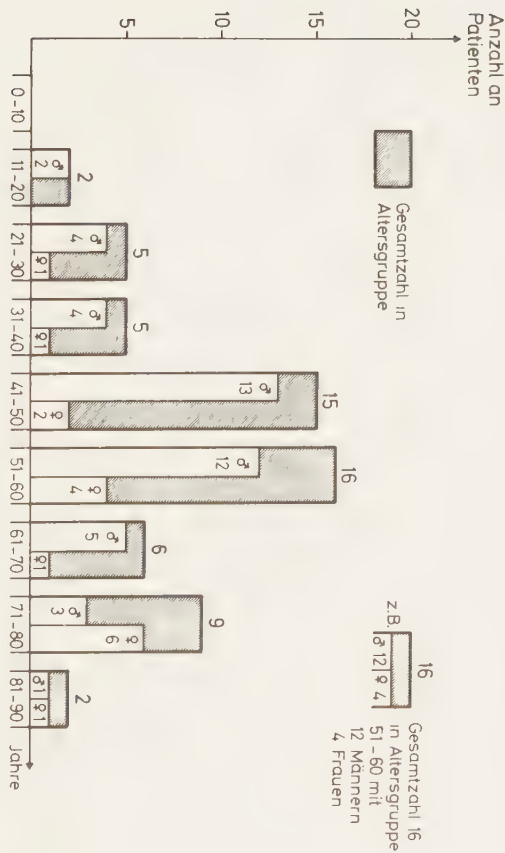
In Anlehnung an den Gliederungspunkt I 2 soll eine Zusammenfassung der Risiken für eine generalisierte Mykose zur Auswahl der Patientenkollektive führen.

- ⋆ Gabe von Antibiotika, Kortikosteroiden, Immunsuppressiva, Zytostatika
- ⋆ Tumorleiden
- ⋆ Polytraumatisation
- ⋆ Große Operationen, häufige Relaparatomien, Revisionen sowie besonderer Streß durch Unfälle oder Operationen
- ⋆ Zerstörte Schutzfunktion der Körperhülle, also venöse und zentral-venöse Katheter
- ⋆ Organtransplantationen
- ⋆ Offene Herzoperationen und -Klappenersatz
- ⋆ Zustände allgemeiner Resistenzminderung
- ⋆ Prädisponierende Stoffwechselveränderungen: Diabetes mellitus, Hypothyreose, A-Vitaminosen, Ovulationshemmer, Alkoholismus und Vitaminmangel-Zustände.

Bei der Auswahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurde versucht, den obigen Parametern weitgehend Rechnung zu tragen (Siehe Tabelle 1).

Es wurde streng darauf geachtet, daß es schwerkranke Intensivpatienten waren (siehe oben) , die mindestens 3 Tage vor Beginn des Beobachtungszeitraumes auf die Intensivstation kamen und einer Breitbandantibiose unterzogen wurden. Bei der Antibiose handelte es sich um mindestens 1 Antibiotikum als Standardverordnung, sowie um Kombinationen

(siehe IV C 2, Tabelle 7).



In der Studie befanden sich 16 Frauen und 44 Männer. Die stärksten Altersgruppen waren die Gruppe der 40 - 50jährigen mit 15 Patienten, die der 50 - 60jährigen mit 16 Patienten und die 70 - 80jährigen mit 9 Patienten. Diese drei Altersgruppen stellen somit - in der Studie - auch die Risikogruppen für eine Candidiasis dar, auch im Hinblick auf letalen Ausgang der Erkrankung.

In der Altersgruppe 0 - 10 Jahre war kein Patient, da während des gesamten Untersuchungszeitraumes kein Säugling bzw. Kleinkind mit entsprechender Grunderkrankung auf der Intensivstation behandelt wurde.

Erkrankungen	Anzahl der Patienten
Abdominelle Erkrankungen	25
Tumoren	15
Unfälle	13
Gefäßerkrankungen	4
Pleuraschwarte	1
TEP	1
Thorakotomie	1
	<u>60</u>

Tab. 1: Grunderkrankungen und Patientenzahlen

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, fehlen Herzpatienten und Patienten mit Transplantationen. Die Aussparung der Herzpatienten geschah bewußt, da die Anzahl chirurgischer Intensivstationen, auf denen herzoperierte Patienten betreut werden, sehr gering ist, und die Studie sich auf allgemeinchirurgische Intensivpatienten beschränken soll. Selbstverständlich müssen alle erarbeiteten Ergebnisse auch auf Herzpatienten Anwendung finden, da Candidosen bei alloplastischem Klappenersatz ein erhebliches Risiko darstellen. Die Mortalitätsrate beträgt ca. 100 %

(44) - wobei in diesem Zusammenhang dringend darauf hingewiesen werden muß, daß im speziellen Fall der Candida-Endocarditis nur die kombinierte medikamentös-chirurgische Therapie in Frage kommt. Dadurch kommt es zu einer Senkung der Letalität auf 20 % (53).

Abdominelle Erkrankungen		Anzahl an Patienten
Chron. Pankreatitis 1 Akute Pankreatitis 4	Whipple	5
Ulcus-Nachblutung BII-Choledocho-Papillo- Jejunostomie Blutung aus Leber	Magenresektion	3
Hysterektomie, Blutung Anastomoseninsuff. nach Anus praeter Briden-Ileus n.y-Proth.	Relaparatomie	3
Pankreasnekrosen	Nekrosektomie	2
Dünndarm-Gangrän Douglas-Abszeß	Dünndarmresektion	2
Milzvenenthrombose BII, Pankreatitis	Splenektomie	2
	Gastrektomie	2
	Abszeßdrainage	1
	Appendektomie Cholezystektomie	1
	Rektumexstirpation	1
	Mesocavaler Shunt	1
	Ileostomie	1
	Papillotomie Cholezystektomie Revision	1
		<u>25</u>

Tab. 2: Übersicht über abdominelle Erkrankungen

Wie aus Tab. 2 zu ersehen, wurde bei der Auswahl der abdominellen Erkrankungen auf ein möglichst großes Spektrum chirurgischer Eingriffe geachtet.

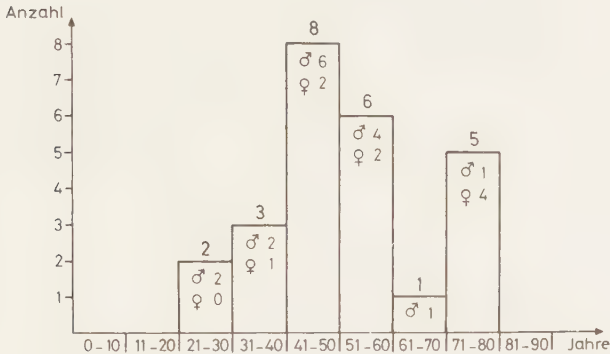


Abb. 14: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit abdominellen Erkrankungen

Auffallend ist der hohe Anteil an Pankreaserkrankungen - insgesamt 8 (Tab. 2) - und die hohe Anzahl an Patienten in den Altersgruppen 41 - 50 und 51 - 60.

Eine ähnliche Verteilung fällt bei den Tumorpatienten ins Auge, dort drei Karzinome des Pankreas, und ebenfalls die größte Häufigkeit an Erkrankungen in der Gruppe von 41 - 50 und von 51 - 60. Bemerkenswert ist der hohe Anteil an Patienten mit einem Karzinom des Oesophagus: Fünf von insgesamt fünfzehn Tumorpatienten (33%).

Neoplasma	Anzahl der Patienten
Oesophagus - Ca	5
Pankreas - Ca	3
Sigma - Ca	2
Magen - Ca	2
Bronchial - Ca	1
Scapula-Sarkom	1
M. Hodgkin	1
	<u>15</u>

Tab. 3: Tumorerkrankungen



Abb. 15: Alters- und Geschlechtsverteilung der Tumorpazienten

Verletzungen	Anzahl der Patienten
Multitrauma	7
Multitrauma + SHT	3
SHT	1
Contusio Cerebri	1
Rippenserienfraktur	1
	<u>13</u>

Tab. 4: Unfallpatienten



Abb. 16: Alters- und Geschlechtsverteilung der Unfallpatienten

In der Gruppe der Tumorpatienten sowie der Unfallpatienten ist die hohe Anzahl an männlichen Patienten bemerkenswert. Bei den Unfallpatienten ist keine relative Häufung in den Altersgruppen festzustellen.

Gefäßoperationen	Anzahl der Patienten
y-Prothese	3
Embolektomie nach	
Leriche-Syndrom	1
	<u>4</u>

Tab. 5a: Gefäßpatienten

3 Patienten in Altersgruppe 51 - 60	♂
1 Patient in Altersgruppe 61 - 70	♀

Tab. 5b: Alters- und Geschlechtsverteilung der Gefäßpatienten

Sonstige Erkrankungen	Anzahl der Patienten
Pleuraschwarte	1
TEP	1
Thorakotomie	1
	<u>3</u>

Tab. 6a: Sonstige Erkrankungen

Pleuraschwarte	41 - 50	♂
TEP	71 - 80	♂
Thorakotomie	51 - 60	♂

Tab. 6b: Alters- und Geschlechtsverteilung sonstiger Erkrankungen

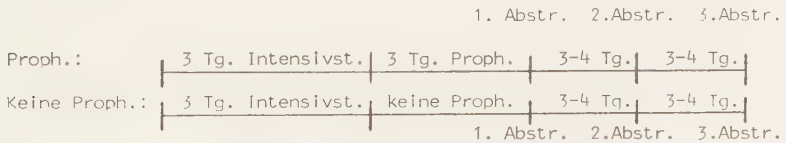
Bei den Gefäßpatienten ist eine Erkrankungshäufung in der Altersgruppe 51 - 60 ersichtlich, die nur von männlichen Patienten repräsentiert wird.

Insgesamt gesehen muß festgestellt werden, daß das besondere Augenmerk der Diagnose und Prophylaxe der Gruppe der 40 - 60jährigen gelten muß.

In diesem Zusammenhang sei auf den Punkt VI unter besonderer Berücksichtigung der Sterbestatistik verwiesen.

2. Breitbandantibiose

Es wurde streng darauf geachtet, daß nur solche Patienten in die Studie aufgenommen wurden, die eine Breitbandantibiose erhielten und dies während der gesamten Beobachtungsdauer. Dieser Zeitraum betrug durchschnittlich 14 Tage und setzt sich für die Patienten mit und ohne Prophylaxe wie folgt zusammen:



Als prophylaktische Antibiose wurde die Medikation mit nur einem Antibiotikum in üblicher Dosis definiert, während eine massive Antibiose entweder eine Einfachverordnung in erhöhter Dosis, oder aber eine Doppel- bzw. Dreierkombination war.

Antibiotika		Anzahl der Patienten
<u>Prophylaktisch</u>		<u>42</u>
Cephalosporine		32
6-Aminopenicilliansäure Penicilline	Mezlocillin 4	5
	Ticarcillin 1	
Aminoglycoside		3
Tetracycline		1
ß-Lactamasestabile Cephalosporine		1
<u>Massiv</u>		<u>18</u>
<u>Einfach verordnet</u>		
6-Aminopenicilliansäure Penicilline	Mezlocillin 3	-
	Ticarcillin 1	
Cephalosporine		1
Penicillin		1
<u>Kombinationstherapie:</u>		
6-Aminopenicilliansäure Penicilline	Ticarcillin 3	6
	Azlocillin 2	
	Mezlocillin 1	
Cephalosporine		2
Aminoglycoside		
Cephalosporine		.
Penicilline		.
ß-Lactamasestabile Cephalosporine		.
Penicilline		.
ß-Lactamasestabile Cephalosporine		.
6-Aminopenicilliansäure Penicilline	Ticarcillin	.
Cephalosporine		.
Cephalosporine		.

Tab. 7: Aufgliederung der Antibiose

3. Therapiekriterien für Amphotericin B

Grunderkrankung	Prophylaxe	Keine Prophylaxe
<u>Bauchoperationen</u>	♂ 5 ♂ 1 ♀ 4	♂ 20 ♂ 15 ♀ 5
<u>Tumoren</u>	♂ 6 ♂ 5 ♀ 1	♂ 9 ♂ 7 ♀ 2
<u>Unfälle</u>	♂ 9 ♂ 7 ♀ 2	♂ 4 ♂ 3 ♀ 1
<u>Gefäße</u>	♂ 2 ♂ 2 ♀ 0	♂ 2 ♂ 1 ♀ 1
<u>Sonstige</u>	♂ 2 ♂ 2 ♀ 0	♂ 1 ♂ 1 ♀ 0
<u>Gesamt</u>	♂ 24 ♂ 17 ♀ 7	♂ 36 ♂ 27 ♀ 9

Tab. 8: Verteilung der Prophylaxe innerhalb
der Grunderkrankungen

Die orale Prophylaxe wurde nur über den begrenzten Zeitraum von 10 Tagen durchgeführt, um einer möglicherweise notwendigen systemischen antimykotischen Therapie – sowohl in der Gruppe mit Prophylaxe, insbesondere aber in der Gruppe ohne – nicht im Wege zu stehen. Bei anderweitiger Organisation wären die Patientenkollektive nicht miteinander vergleichbar gewesen. Es war nicht zu verantworten, stark prädisponierte Patienten (siehe I 2) über einen längeren Zeitraum der Gefahr einer systemischen Candidose auszusetzen. (Siehe IV A3). Dennoch läßt dieser be-

grenzte Zeitraum eine vergleichende Aussage zu. Wie aus Punkt IV C2 ersichtlich, setzte die orale Prophylaxe erst nach 3 Tagen Aufenthalt auf der Intensivstation ein. Sicherlich wäre es wünschenswert, die Therapie von Anfang an durchzuführen, aber es bestand Unklarheit darüber, ob Abheilungsvorgänge an frischen Anastomosen vielleicht hätten gestört werden können.

Die Patientenkollektive wurden nach Zufallstabellen (Dokumenta Geigy) randomisiert, in eine Gruppe, die 10 Tage lang 5 x 2 ml/die Amphoterl-cin B Suspension (Ampho-Moronal ^R) als orale Prophylaxe erhielt, sowie in eine weitere Patientengruppe ohne Prophylaxe. Da 1 ml der Suspension 100 mg enthält, ergab sich eine Gesamtdosis von 1000 mg = 1 g/Tag. Die Medikation wurde kontinuierlich über den Tag verteilt: 06.00 - 10.00 - 14.00 - 18.00 - 22.00 Uhr.

Im folgenden wird die orale Prophylaxe immer als Therapie-Th- und die nicht erfolgte Prophylaxe als  angesprochen werden.

In der weiteren, sich auf Grunderkrankungen beziehenden Medikation, wurden bewußt keine Änderungen vorgenommen. Wie schon in Punkt I 3 erwähnt, ist das Absetzen der Antibiose sowie der Zytostase und der Immunsuppressiva bei chirurgischen Intensivpatienten mit großen Problemen verbunden; (51), und es kann nicht Sinn einer Prophylaxe sein, die Therapie bestehender Grunderkrankungen zu beeinträchtigen.

Insgesamt gesehen handelt es sich um eine offen randomisierte Studie.

Wie aus Tab. 8 ersichtlich ist, weisen die Patientenkollektive, besonders bei einer Grunderkrankung, keine äquivalenten Zahlenverhältnisse auf. Ebenso fällt auf, daß zwischen den Patientenkollektiven ein Zahlenverhältnis von 24 mit Prophylaxe zu 36 ohne Prophylaxe besteht. Dies erklärt sich dadurch, daß die Studie ursprünglich mit 80 Patienten

(40:40) geplant war, aber aus der Gruppe mit Th wegen bestehender (bzw. zu befürchtender) massiver Anastomoseninsuffizienzen im Magen-Darm-Trakt Patienten sekundär ganz aus der Studie herausgenommen wurden. (In beiden Kollektiven verstarben Patienten bereits zu Beginn der Untersuchungen, bzw. wurden verlegt, so daß eine sinnvolle Auswertung der Ergebnisse nicht möglich gewesen wäre - deshalb sind auch nur 36 Patienten in der $\ominus$ -Gruppe). Es herrschte Unklarheit darüber, ob das hochtoxische Medikament irgendwo Anschluß an den venösen Schenkel des Blutkreislaufes gewinnen könnte.

In der existierenden Literatur gibt es darüber keine genauen Angaben, obwohl wiederholt berichtet wurde, daß im Anschluß an eine Magen-Ulcus-Perforation die auftretende Candida-Peritonitis lokal mit Amphotericin B in der Peritonealdialyseflüssigkeit behandelt wurde. Weiterhin herrschte Unklarheit, ob das Medikament, sollte es in diesen hohen Dosierungen (1000 mg/die) in die freie Bauchhöhle gelangen, nicht in systemischen Dosen über das Peritoneum resorbiert werden würde. Zu diesem Gesichtspunkt existieren Veröffentlichungen darüber, daß eine Candida-Peritonitis mittels einer Bauchspülung mit Amphotericin B behandelt wurde. Andere Autoren berichteten 1970 im American Journal of Infectious Diseases, daß bei Colitis ulcerosa und bei regionaler Enteritis selbst 2000 mg/die Amphotericin B oral verabreicht werden konnten. Bis auf kleine Unverträglichkeiten wie Erbrechen, Durchfall, Schweißausbrüche, traten keine Nebenwirkungen auf. Die Unverträglichkeits-Reaktionen führten zwar zum Absetzen des Medikamentes, jedoch traten insgesamt keine nephrotoxischen Nebenwirkungen auf, was die Vermutung nahelegt, daß es zu keiner nennenswerten Resorption im Darm gekommen ist.

In der für die Studie benutzten Suspension liegt Amphotericin B als unlösliches mikronisiertes Pulver vor. Diese Mikroverkapselung löst sich

bereits in der Mundhöhle auf und setzt Amphotericin B in seiner unlöslichen Form (kein Na-desoxy-cholat-Komplex) frei. Nach Rücksprache mit dem Pharmakologischen Institut Erlangen konnten o. g. Zweifel weitgehend ausgeräumt werden.

Sicherlich muß das Medikament ein Minimum an Löslichkeit aufweisen, um an der Pilzmembran wirksam werden zu können, aber eine systemisch wirksame Lösung im Kapillarblut einer Anastomoseninsuffizienz, bzw. einer Mikroblutung ins Darmlumen, erscheint ausgeschlossen.

Zum Problem frischer Anastomosen und der frühzeitigen Medikation mit der Suspension wurden Chirurgen befragt: Man kann davon ausgehen, daß eine frische Darmaht bereits nach 30 Minuten bis wenige Stunden post-operationem dicht ist. Das Wachstumsmilieu der Fibroblasten kann so gut wie sicher durch die geringen Mengen Suspension (2 ml in 4 h) im pH-Wert nicht verändert werden.

Zusammenfassend darf zu dem Problem von Patienten mit Magen-Darm-Operationen, bzw. Anastomoseninsuffizienzen gesagt werden, daß die Vorsicht bei der Durchführung der Studie wohl berechtigt war, in Zukunft aber zu Gunsten einer möglichst frühzeitig-oralen antimykotischen Prophylaxe aufgegeben werden sollte. Dies erfordert aber sicherlich eine weitere eingehende klinische Untersuchung.

Zu dem Problem, ob das Medikament toxische Nebenwirkungen auslösen könnte, sollte es über bestehende Anastomoseninsuffizienzen in die freie Bauchhöhle gelangen, ist abschließend folgendes zu sagen:

- “ Wenn z. B. bei einer Inhalationstherapie mit Amphotericin B i. v. keine systemisch wirksame Resorption in der Lunge stattfindet,
- “ wenn es bei Bauchspülungen und örtlicher Behandlung einer Candida-Peritonitis mit Amphotericin B keine Resorption gibt,

sollte man davon ausgehen können, daß die Suspension zwar lokal eine therapeutische Wirkung erzielt, jedoch nicht systemisch.

In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die Berichte aus Amerika verwiesen, denen zufolge trotz bestehender Colitis ulcerosa und einer Medikation mit 2000 mg/die Amphotericin B Suspension offensichtlich keine systemisch wirksame Aufnahme in die Blutbahn erfolgte.

Bei einigen Patienten mußte das Medikament mittels liegender Nasensonde appliziert werden, da sonst die Vergleichszeiträume (siehe IV C 2) nicht hätten eingehalten werden können. Man muß sich darüber im Klaren sein, daß dadurch eine erhöhte Anzahl falsch positiver Candida-Nachweise in der Mundschleimhaut therapierter Patienten auftritt. Diese Abweichung konnte bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden. (Siehe VII 3). Dies, im Zusammenhang mit Untersuchungsproblemen (siehe Punkt V 1) zeigt, daß die therapierten Patienten in der statistischen Auswertung eigentlich benachteiligt sind. Gleichzeitig muß darauf hingewiesen werden, wie schwierig die Durchführung klinischer Studien ist, mit wieviel Imponderabilien sie zwangsläufig behaftet sein können. Dennoch besitzen sie eine größere Aussagekraft als Tierversuche.

V. PROBLEMATIK DER UNTERSUCHUNGEN

1. Sterilität

Bei der Gewinnung der Abstriche wurde auf größtmögliche Sterilität geachtet. Es wurde mit einem transportablen Bunsenbrenner gearbeitet, um die Proberöhrchen jeweils vor dem Verschuß abflammen zu können. Dennoch muß gesagt werden, daß die Patientenlagerung, z. B. bei Polytraumatisierten (von denen allein 10 in der Studie waren), sowie intensiv-

pflegerische Maßnahmen das Erreichen der Abstrichstellen sehr problematisch gestalteten. Eine Kontamination, speziell bei der Gewinnung der genitalen, Insbesondere der rektalen Abstriche, kann bei einer geringen Anzahl von Patienten nicht 100 %ig ausgeschlossen werden. Manchmal war es aus gleichen Gründen nicht möglich, einen Rektalabstrich zu gewinnen. Daraus ergeben sich falsch-negative Ergebnisse, jedoch in beiden Kollektiven. Dieser Gesichtspunkt wird, statistisch gesehen, sicher durch die o. g. Problematik ausgeglichen.

Insgesamt gesehen ist der Vergleich des letalen Ausgangs bei beiden Patientengruppen die entscheidende Aussage.

2. "Negative" Pilzbesiedlung

Es fiel auf, daß bei einigen Patienten nahezu über Nacht ein vorher positiver Abstrich negativ wurde, obwohl keine antimykotische Therapie verabfolgt worden war.

Dies kann nur durch pflegerische Maßnahmen, z. B. Mundspülungen sowie Dekubitus-Prophylaxe und Wundpflege mit Betaisadonna erklärt werden. Ebenso trat ein spontanes Verschwinden der Pilzbesiedlung auf. Über letzteres Phänomen gibt es noch keine genaue Erklärung der Ursachen.

3. Sporenbildung der Myzelien

C. albicans bildet Chlamydosporen, welche soz. die "Vorratskammer" darstellen. Anhand dieser Wuchsform ist eine Unterscheidung zwischen C. albicans und den Speziesformen möglich. Es ist durchaus nicht ungewöhnlich, daß ein Abstrich im ersten Zyklus C. albicans ergibt, im zweiten jedoch C. spesies und im dritten wiederum C. albicans. Bei der besagten Candida-Kultur im zweiten Untersuchungszyklus waren bei der mikroskopischen

Untersuchung keine Chlamydosporen aufzufinden, und sie mußte folgerichtig als Spezies definiert werden (obwohl es eine *C. albicans*-Kultur war, bzw. sein konnte).

Dies ändert aber am Gesamtbild der Erkrankung, wie des Ergebnisses nichts, da auch die *C.*-spezies-Formen für den Menschen pathogen sind. (Siehe auch VI).

4. Routinemäßige antimykotische Intensivpflege

Es muß davon ausgegangen werden, daß Intertriginöse Hautbezirke und vor allem offene und granulierende Wunden, sowie Mundschleimhaut und Genitale im Rahmen der Intensivpflege antimykotisch behandelt wurden (z. B. mit Betalsadonna) und somit falsch-negative Untersuchungsergebnisse in der Studie ergaben. (Dies aber hat, statistisch gesehen, lediglich akademisches Interesse). Für den Ausgang der Studie hat, wie bereits erwähnt, nur der Vergleich des letalen Ausgangs der Erkrankung eine Bedeutung. Dennoch müssen die Zahlenangaben über die o. g. Hautbezirke cum granis gesehen werden.

VI. ERGEBNISSE

Obwohl die kulturelle mikroskopische Auswertung streng zwischen *C. albicans* und *C. Spezies* unterschied (ja sogar muß - siehe V 3), soll im weiteren Verlauf der Auswertung sich das erarbeitete Zahlenmaterial nur auf den Oberbegriff *Candida* beziehen.

Die Unterscheidung im Labor ergab, daß sich bei insgesamt 4 Patienten aus Spezieskulturen *Albicanskulturen* entwickelt hatten. Des weiteren waren es 8 Patienten, die eine reine *C. Spezies*-Besiedlung aufwiesen; bei 6 Patienten war der Befund so stark, daß eine mögliche Entwicklung in *C. albicans* in Erwägung gezogen werden mußte.

Am Ende der Beobachtungszeiträume stellte sich heraus, daß 5 Patienten reine Speziespatienten geblieben waren, mit einer Aufgliederung von zwei in der Therapiegruppe und drei in der Gruppe ohne Prophylaxe. Im folgenden wird das Patientenkollektiv mit oraler Prophylaxe als Th, daß ohne Prophylaxe als $\ominus$ bezeichnet werden.

Unter Punkt I 1 wurde erwähnt, daß *C. albicans* zu 95 % Verursacher der systemischen Mykosen ist, aber auch die Speziesgruppe pathogen ist. (Zu 5 %). Dennoch wurden beide Gruppen zusammengefaßt, um ein korrektes Bild und keine verfälschten Ergebnisse zu erhalten, denn in der Therapiegruppe befanden sich zwei Speziespatienten, von denen einer starb. Auf diese Art wäre es leicht gewesen - unter alleiniger Berücksichtigung der *C. albicans* - eine weitaus erheblichere Signifikanz der Prophylaxe nachzuweisen.

Als allgemeiner Pilzbefall wurden entweder einmalig starker Befall an einem Ort oder schwacher an zweien ausgewertet. Unter pathologisch verdächtig wurde folgendes definiert: Starker Pilznachweis an mehreren Stellen bei aufeinanderfolgenden Untersuchungen mehrmals. Trat bei einem Patienten gleichzeitig ein starker Befall in Mundschleimhaut sowie beim intrarektalen Abstrich auf, so wurde davon ausgegangen, daß ein Persorptionsgeschehen im Darm statthaben könnte; daraus folgend wird dieser Befund im weiteren Verlauf als Persorptionsachse definiert. Die Richtigkeit dieser Annahme zeigt sich darin, daß von 24 verstorbenen Patienten insgesamt 13 diese Persorptionsachse aufwiesen (Siehe Tab. 9). Absolut wiesen 27 Patienten diesen Befund auf.

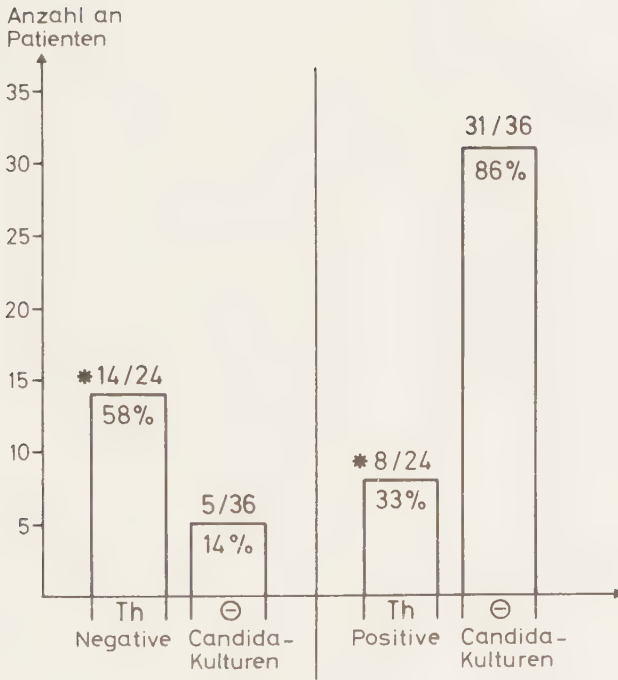


Abb. 17: Übersicht über Candida-Besiedelung in den beiden Patientengruppen.

*: Zusätzlich wiesen zwei Th-Patienten einen unerheblichen transitorischen Candida-Befund auf, der aber in der Grafik nicht berücksichtigt wurde. (Siehe VII 3).

Es fällt auf, daß in der Θ-Gruppe 31 Patienten positive Abstriche hatten, während bei den Th-Patienten lediglich 8 gezählt werden konnten. Nur 5 Patienten ohne Prophylaxe wiesen keinerlei Befund auf.

Die Tatsache, daß 8 Patienten in der Th-Gruppe positive Kulturen aufwiesen – alle 8 waren auf Grund ihres Pilzbefalles auch als pathologisch verdächtig einzustufen – muß teilweise als Folge der Therapie über die Nasensonde (siehe IV C 3), sowie als Folge der Abstrichprobleme angesehen werden. Darüberhinaus muß davon ausgegangen werden, daß die Suspension bei einigen Patienten nicht lange genug im Munde verweilte. Es empfiehlt sich, die Suspension in einer Flüssigkeit zu lösen, damit der Patient gründlich spülen, und das Medikament auch in den kleinen Hautfalten des Oesophagus wirksam werden kann. Zur Lösung sollen nur einige wenige ml (ca. 5) Flüssigkeit dienen, damit keine Bilanz-Probleme geschaffen werden. In einer Untersuchung stellte sich heraus, daß Amphotericin B nur bei 16 von 46 Patienten = 34,8 % auf die Mundflora wirksam war (10). Auch hierbei muß davon ausgegangen werden, daß das Medikament eine zu kurze Einwirkzeit hatte. In diesem Falle, insbesondere bei einem sehr starken Candida-Befall der Mundhöhle, empfiehlt es sich, zur Medikation mit Lutschtabletten überzugehen.

In der folgenden Abb. 18 fällt einmal der sehr starke Prozentsatz an Mund- und Rektalabstrichen ins Auge (75 und 37 %), ebenso die sehr hohe Genitalbeteiligung. Wenn man davon ausgeht, daß über Wunden, Drains und Laschen doch ein Übertritt möglich ist (was jedenfalls nicht ausgeschlossen werden kann), so ergibt sich zusätzlich eine Möglichkeit von 43 %. Unter Berücksichtigung der Cava-Katheter als mögliche Gleitschienen, erhöht sich diese Zahl auf 53 %.

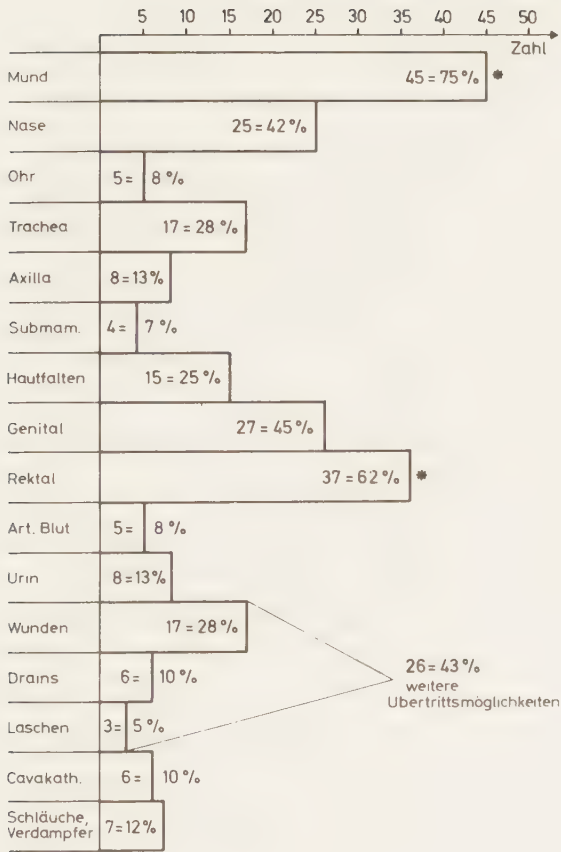


Abb. 18: Lokalisation und absolute Häufigkeit
der Candida-Abstriche

Auffallend ist der siebenmalige Befund an den Beatmungsgeräten. Es ist nicht auszuschließen, daß der Kunststoff in geringen Mengen organische Substanzen z. B. Kohlenstoffe usw. abgibt, die den Saprophyten zum Existenzminimum ausreichen. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, daß in den Schläuchen geringe organische Verunreinigungen sind, die trotz Spülung (5 mal in Secusept) und 2 h Gassterilisation nicht beseitigt werden. Des weiteren ist an eine Kontamination durch das Pflegepersonal zu denken, bei Wechselung von Schläuchen, sowie dem Auffüllen der Verdampferflüssigkeit.

In diesem Zusammenhang muß auch darauf hingewiesen werden, daß von insgesamt 31 beatmeten Patienten 7 gleichzeitig einen Candida -Nachweis in Trachea und Beatmungsgerät hatten. Auf diesen Punkt wird später noch eingehend eingegangen. Auf jeden Fall muß an die Gefahr einer nosokomialen Candida-Bronchopneumonie gedacht werden.

Es wurden nur 8 % positive gesicherte Blutbefunde erhoben. Bei der Planung der Studie wurde davon ausgegangen, daß die Kontrolle mittels Blut-Agar-Kulturen im Schrägröhrchen ausreichend ist. Von dieser Vorstellung muß abgegangen werden.

- a. Stellte sich heraus, daß der Beimpfungsvorgang sehr schwierig ist; teilweise versinkt das Blut in dem noch leicht flüssigen Agar, so daß die schließlich bebrütete Agar-Fläche kleiner ist, als sie sein sollte;
- b. Bestätigte die Universitätshautklinik, die mit diesem Verfahren oft arbeitet, diese Schwierigkeiten und auch die Tatsache, daß die Anzahl der positiven Blutkulturen nicht befriedigt.

Nach eingehendem Studium der Literatur wurde festgestellt, daß dieses Vorgehen nach rein klinischen Gesichtspunkten für den Patienten eine Schwachstelle im Hinblick auf frühe Diagnostik darstellt. Nach Absprache mit der Hautklinik, die in allen mykologischen Punkten als Berater fungierte, wurde zur immuno-serologischen Diagnostik in Verbindung mit gleichzeitig angelegten Blutkulturen übergegangen. Auf diese Art und Weise wurde versucht, doch noch eindeutige, korrelierende Befunde zu erhalten. Die Schwierigkeit bestand darin, daß mit einem auswärtigen Labor zusammengearbeitet wurde, und dadurch der Zeitraum zwischen Abnahme und Befund relativ groß war. Ein Patient verstarb, bevor eine weitere Kontrolluntersuchung vorgenommen werden konnte; ein weiterer wurde verlegt.

(In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß das Erlanger Mikrobiologische Institut neuerdings auch blutserologische Untersuchungen vornimmt).

Dieser Teil der Studie stellt in gewisser Weise einen inkompletten Abschnitt dar, aber nur insofern, daß ohnehin vorhandene Ergebnisse nach oben hin abgerundet würden. An der statistischen Aussage ändert sich aber dadurch nichts.

Auf das reine Schrägröhrchenverfahren für die Blutkulturen sollte man sich nicht beschränken (siehe oben) sondern die Blutprobe erst in ein Anreicherungsmedium (z. B. Liquoid Roche BCB System ^R) geben, bevor sie bebrütet wird. Sicherlich ist man dann nicht mehr in der Lage, eine Keimzählung vorzunehmen, aber der Überblick über den Schweregrad der Candidiasis gelingt mittels serologischer Verfahren ohnehin besser.

Von den 60 Patienten wiesen insgesamt 19 keinen Pilzbefall auf; dies entspricht einer Prozentzahl von 65 für mit Candida Betroffene. Diese Zahl deckt sich mit den meisten bisher unternommenen Studien (31) und zeigt darüberhinaus, daß die Zahl der Patienten ausreichend gewählt war.

Es wurde festgestellt, daß bei 8 Th-Patienten ein Candida-Befall aufgetreten ist. Bei zwei davon trat bei nachweisbarem Befall keine Verschlechterung ein, d. h., sie wiesen weder die Persorptionsachse auf, noch hatten sie positive Urin- oder Blutbefunde, noch starben sie.

Bei sechs mußte ein starker Candidabefall festgestellt werden, und bei davon fünf trat die Persorptionsachse auf (siehe Abb. 19 und Tab. 9). Dieser Befund ist zwar auffallend, aber nicht dramatisch. STONE et al. (49) konnten in einer Untersuchung zeigen, daß es trotz oraler antimykotischer Therapie zu positiven oralen und rektalen Abstrichen kommen kann, aber die Persorption dennoch weitgehend verhindert wurde; (Urinproben, die positiv waren, wurden negativ). Entscheidend ist eben der zahlenmäßige Übertritt von Pilzen pro Zeiteinheit.

Aus diesem Grunde ist zur Überprüfung des klinischen Stellenwertes einer oralen Prophylaxe der Vergleich des letalen Ausgangs sinnvoll.

Hingegen zeigte sich bei der -Gruppe eine Entwicklung von 22 Persorptionsachsen bei 29 pathologisch verdächtigen Patienten.

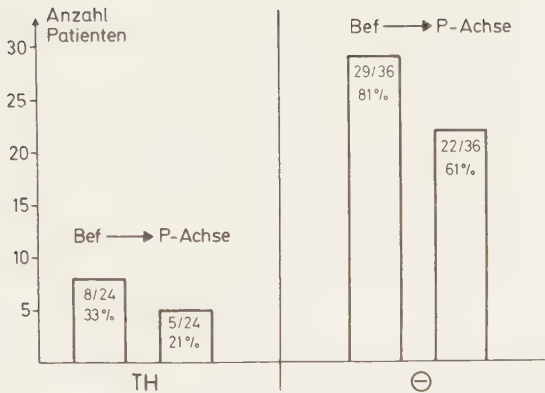


Abb. 19: Verteilung zwischen Patienten mit pathologisch verdächtigem Candida-Befall und Patienten mit Persorptionsachse

Bef $\hat{=}$ starker CA-Befall P-Achse $\hat{=}$ Persorptionsachse
 Th $\hat{=}$ Patienten mit Prophylaxe ⊖ $\hat{=}$ Patienten ohne Prophylaxe

Von den 60 Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes 24. Davon wiesen 16 einen starken CA-Befall auf, 13 die Persorptionsachse (Tab. 9).

Von den 44 Männern starben 17 $\hat{=}$ 39 %;

Von den 16 Frauen starben 7 $\hat{=}$ 44 %.

Die am meisten betroffenen Altersgruppen waren die 41- 50jährigen mit 9 Todesfällen und die 71 - 80jähren mit 5. Diese Beobachtungen wurden bereits in I 2 und IV C 1, hinsichtlich der Risikogruppen gemacht.

Orale Prophylaxe					Keine Prophylaxe				
	Mund	Anal	Genital	P-Achse	Mund	Anal	Genital	P-Achse	
Beginn Untersuchung	3	1	2	0	24	10	9	10	
End-Untersuchung	6	5	5	5	30	23	14	22	
<u>Steigerung</u>	3	4	3	5	7	13	5	12	
<u>Verstorben mit P-Achse</u>				<u>2</u>				<u>11</u>	

Tab. 9: Anzahl positiver signifikanter CA-Kulturen zu Beginn und Ende des Beobachtungszeitraumes im Zusammenhang mit der Persorptionssachse

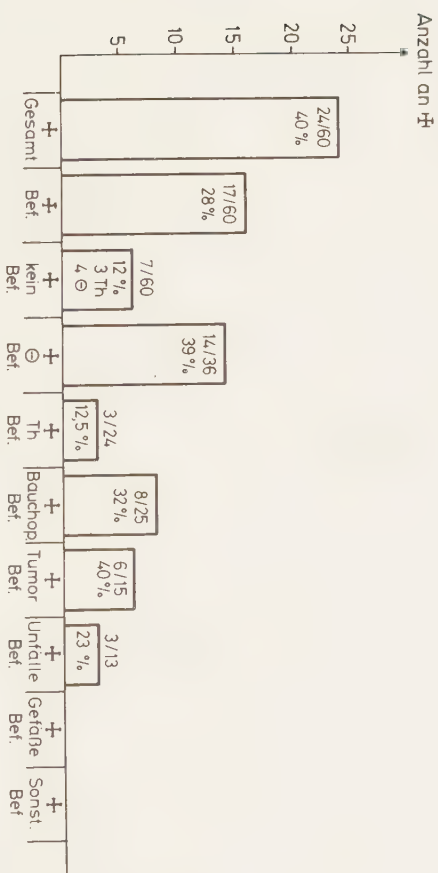


Abb. 20: Übersicht über Todesfälle, insgesamt gesehen und geordnet nach jeweiliger Grunderkrankung.
 ⚰ = verstorben , Th = Prophylaxe , ⊖ = keine Prophylaxe , Bef = starker CA-Befall

Aus Abb. 20 ist ersichtlich, daß von den 24 Verstorbenen 14 mit starkem Candida-Befund in der $\ominus$ -Gruppe waren, wovon alleine 11 die Persorptionsachse aufwiesen. Bei der Th-Gruppe verstarben nur 3 mit starkem Candida-Befall, 2 davon mit der Persorptionsachse.

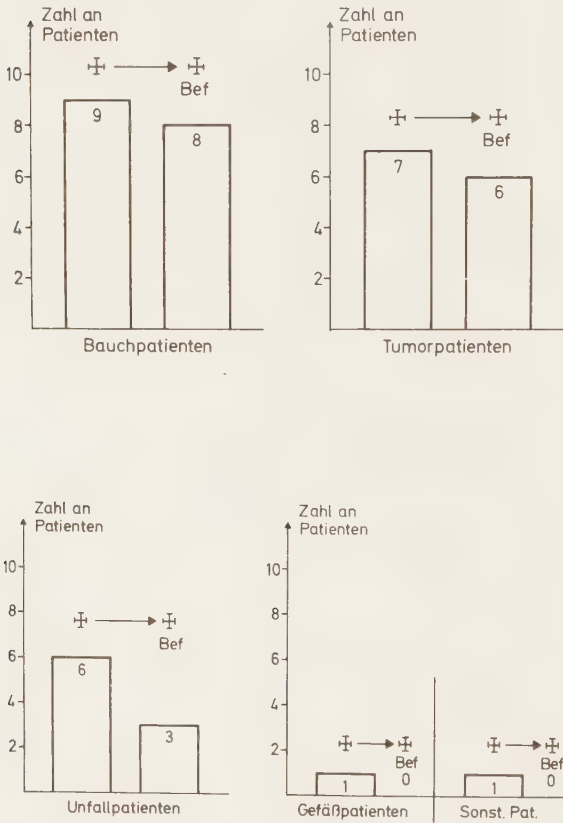


Abb. 21: Sterbe- und Befundstatistik, geordnet nach Grunderkrankungen
 $\times$ = Gesamt verstorben; $\times$ = Gestorben mit starkem Candida-Befall.

Dies in Verbindung mit dem Zahlenverhältnis von Abb. 17 läßt schon eine gute Wirksamkeit dieser Prophylaxeform vermuten.

Auffallend ist der hohe Sterblichkeitsgrad bei den Bauch- und Tumorpatienten.

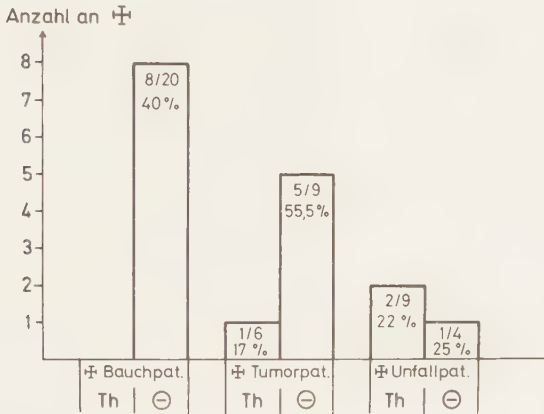


Abb. 22: Übersicht über Todesfälle Innerhalb der Grunderkrankungen, aufgeteilt in Th und ☩

In der Gruppe der Patienten mit Prophylaxe wurde bei 8 Patienten ein verdächtiger bis pathologischer Candida-Befund erhoben. Bei 2 Patienten war es zu vernachlässigen, da einer nur 2 x einen Nachweis im Mund hatte, der zweite 2 x Intertriginöse Hautbezirke. Bei 2 weiteren trat die Persorptionsachse auf, sowie bei einem 2 x Trachealbefall und bei einem 1 x Wundbefall. Da es bei beiden zu keiner Verschlechterung kam, darf man sie als erfolgreich behandelt betrachten.

Ebenso verhält es sich mit einem weiteren Patienten, welcher sich trotz erstaunlich starken Befalles und Persorptionsachse, 2 x Trachea, 2 x Cavakatheter, 1 x Urin, nicht verschlechterte. Hier wurde offensichtlich im Darm die Candida-Menge so entscheidend reduziert, daß es zu keiner Verschlechterung kam.

Bei einer Patientin trat die Persorptionsachse auf. Sie verstarb und wurde in der Rechtsmedizin seziert. Es wurde eine eitrige Bronchopneumonie festgestellt. Da in der Rechtsmedizin grundsätzlich keine mikrobiologischen Abstriche gemacht werden und die Patientin keinen Trachealbefund aufwies, kann in diesem Fall keine Aussage gemacht werden. Es war auch kein Urinbefund zu erheben. Im höchsten Fall kann leichte Mitbeteiligung angenommen werden.

Ein Patient verstarb, hatte keine P-Achse und lediglich 4 x Befund im Mund. Der Patient wurde nicht seziert. Dieser Fall kann nicht verwertet werden, höchstens als Nebenbefund. Nur bei einem Patienten kann eine stärkere Mitbeteiligung seitens einer Candidiasis am Todesgeschehen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. In diesem Fall wurde die Sektion verweigert. Der Patient wies die P-Achse auf, sowie Genital- und Wundbefall. Ein Pleurapunktat ergab massiv *C. albicans*.

Dennoch läßt die Auswertung einen Vorteil der Prophylaxe erkennen: Von 24 Patienten

sind 2 mit P-Achse verstorben, davon einer mit einem *C. albicans*-Nachweis.

Nur einmal war eine Urinprobe positiv, eine positive Blutprobe wurde nicht gefunden.

In der Gruppe der nicht-therapierten Patienten ergaben sich hinsichtlich der Verstorbenen folgende Befunde: Von 14 Verstorbenen wurden 9 seziert,

bei einem Patienten wurde die Sektion verweigert und 4 wurden nicht autopsiert. Bei diesen 4 kann man hinsichtlich der Befunde:

- ⌘ einmal Trachea 2 x
- ⌘ einmal Persorptionsachse
und Beatmungsgerät
positiv
- ⌘ einmal Beatmungsgerät 2 x
Trachea 2 x
- ⌘ einmal Trachea 2 x
Katheter 2 x
Beatmungsgerät 2 x
Wunden 1 x
Drains 1 x

in 3 Fällen von einem Nebenfund und einmal von einer Mitbeteiligung sprechen.

Bei dem Patienten mit der Sektionsverweigerung besteht auf Grund der Befunde der Verdacht auf eine starke Mitbeteiligung. Er starb an einem toxisch-septischen Schock. Folgende Hauptbefunde wurden erhoben: Trachea 2 x, Beatmungsgerät 1 x, Wunden sowie Drains 1 x, Urin 1 x und die Kathetereinstichstelle 1 x. Es bestand die Persorptionsachse.

Bei den neun seziierten Patienten ergibt sich die folgende Aufschlüsselung:

- ⌘ Bei einem bestand zwar die Persorptionsachse, aber die Abstriche bei der Sektion waren auf Pilzbefall negativ. Dies stellt einen Nebenfund dar.
- ⌘ Trotz negativer Sektionsabstriche muß ein stärkerer Nebenfund angenommen werden. Die Trachea war 2 x positiv, es bestand eine Peritonitis, eine Pneumonie und ein toxisches Herz-Kreislauf-Versagen.

∴ In 2 Fällen muß eine Mitbeteiligung angenommen werden:

- a. Es bestand die Persorptionsachse, Trachea war 2 x, Beatmungsgerät 2 x, Wunden 1 x positiv. Als Todesursache bestand eine respiratorische Insuffizienz, der Sektionsabstrich war negativ.
- b. Es bestand die Persorptionsachse, der Urin war 1 x positiv. Bei der Sektion fanden sich im Abszeßleiter Hefen und folgende entzündliche Veränderungen: Pleuritis, Peritonitis, Perihepatitis, Nephritis, Pyelonephritis, Pneumonie.

∴ In 2 Fällen ist ein dringender Sepsisverdacht vorhanden:

- a. Sektionsabstriche waren negativ; es wurden 4 Organblöcke histologisch auf Pilzbeteiligung untersucht, da folgende Befunde vorlagen: Trachea 2 x, Beatmungsgerät 1 x, Blutkultur rasenförmig positiv, Urin 2 x, Wunden 2 x; zudem bestand die Persorptionsachse, und die Katheterspitze war positiv. Die Untersuchung der Organblöcke ergab keinen Befund.
- b. Bei der Sektion wurden keine Abstriche vorgenommen, daher wurden 3 Organblöcke histologisch untersucht. Es bestand eine Tracheo-Bronchitis. Zusätzlich zur Persorptionsachse fanden sich positive Candida-Kulturen bei Trachea 2 x, Beatmungsgerät 2 x, Blut einmal serologisch Verdacht - einmal manifest, Katheter und Kathetereinstichstelle 2 x, Urin 1 x, Wunden 2 x, Drains 1 x.

∴ In 2 Fällen muß von einer Candida-Sepsis als Todesursache ausgegangen werden:

a. Der Sektionsabstrich ergab Lunge und Pleura massiv befallen mit C. albicans unter Mitbeteiligung von Enterobacter und Klebsiella. Es bestand Trachealbefall und bilateraler Pyothorax, sowie Pleuritis, Oesophagitis, toxische Tubulonephrose, fibrinös-eitrige Epicarditis.

Trachea war 2 x, ebenso das Beatmungsgerät 2 x positiv. Bei der Kontrolle der Katheterspitze wurde C. albicans festgestellt. Es bestand eine Persorptionsachse.

b. Bei der Sektion wurden eine Reihe von Candida positiven Abstrichen gewonnen: Peritoneum ++, Parietalthrombus ++, Perikard ++, Venenblut ++, Milz ++, Lunge ++.

In Lunge, Milz, Blut und Perikard waren zusätzlich zur Candidiasis Staph. aureus und Serratia marcescens (ebenfalls ein fast gänzlich harmloser Keim) nachzuweisen. Oesophagus, Bronchien, Myokard, Nierenbecken, Perikard, Milz und Schilddrüse waren entzündlich verändert. Es wurde daraufhin ein Organblock auf Candida-Invasion untersucht. Kulturell konnten während der Beobachtungszeit folgende Befunde erhoben werden: Trachea 2 x, Wunden, Drains, Laschen je 1 x, Urin 1 x, Katheter 1 x, Katheterspitze 1 x, Blut 1 x. Der Blutbefund wurde serologisch bestätigt. Es bestand auch hier die Persorptionsachse. Die Untersuchung des Organblockes ergab keinen Befund.

(Man kann sicherlich davon ausgehen, daß bei den beiden letztgenannten Patienten histologisch sicherlich eine Organbeteiligung nachweisbar gewesen wäre, hätte man in dem einen Fall überhaupt die Organe untersucht und in dem anderen mehrere Organblöcke herangezogen.)

* Ein Patient ist verstorben durch eine Sepsis mit septisch veränderten Organen. Bei der Sektion wurden keine Abstriche gemacht, aber 3 Organblöcke nachträglich auf Candidiasis innerer Organe histologisch

untersucht. Trachea und Urin waren 1 x positiv und die Persorp-
tionsachse trat auf. Es besteht eine Candida-Sepsis mit Organ-
beteiligung, da die histologische Untersuchung eine tiefe Candi-
dose der Milz ergab.

Insgesamt betrachtet fand sich bei den Th-Patienten nur eine positive
 Urinprobe, während bei den $\odot$ -Patienten sieben positiv waren, sowie
 fünf Blutuntersuchungen positive Befunde ergaben.

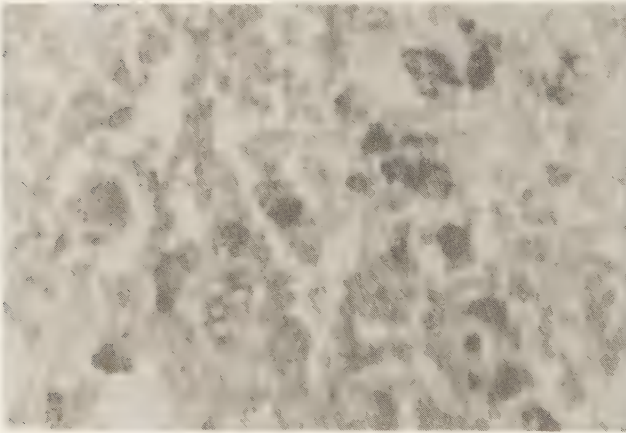


Abb. 23: Tiefe Organmykose der Milz

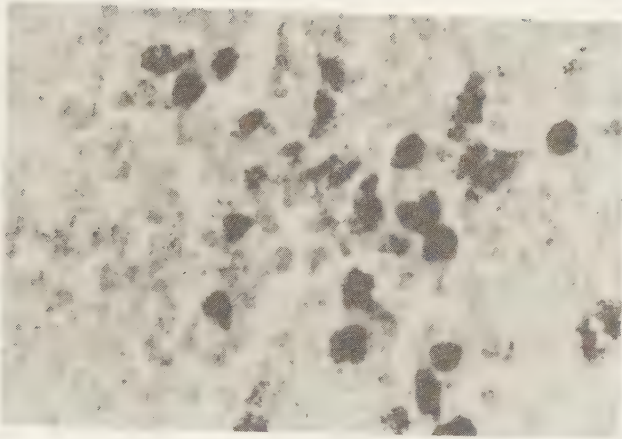


Abb. 24: Tiefe, sehr starke Organmykose der Milz

Die erwähnten Befunde bei den Beatmungsgeräten verlangen nach einer genaueren Betrachtung. Von 31 beatmeten Patienten hatten 11 mehrmals einen positiven Trachealabstrich, 4 einmal; davon starben insgesamt 11 mit doppeltem Trachealbefall bei 2 Patienten.

Ein gleichzeitiger Befund in Trachea und Beatmungsgerät wurde erhoben bei 7 Patienten. 6 davon hatten die P-Achse und folgende Befunde:

Trachea	Beatmungsgerät
2 x	2 x
2 x	2 x
2 x	2 x
2 x	1 x
2 x	1 x
1 x	2 x
6	6

Alle 7 Patienten starben.

Ein gleichzeitiger Befund in Trachea und Urin fand sich bei 7 Patienten; 5 starben.

Trachea	Urin	
2 x	1 x	⚦
2 x	1 x	⚦
2 x	1 x	⚦
2 x	1 x	⚦
2 x	2 x	—
1 x	1 x	⚦
2 x	1 x	—
7	7	5

Gleichzeitiger Befund von Trachea, Beatmungsgerät, Urin, Blut und Katheter:

Trachea	Beatmung	Urin	Blut	Katheter	P-Achse	
2 x	2 x	1 x	2 x	2 x	2 x	⚦
2 x	1 x	2 x	1 x	—	2 x	⚦

Dies wurde bei 2 Patienten gefunden, beide starben.

Gleichzeitiger Befund an Kathetern, Wunden, Laschen, Drains und Blut:

Katheter	Wunden	Laschen	Drains	Blut	P-Achse	
1 x	1 x	1 x	1 x	2 x	2 x	⚦
2 x	2 x	—	—	2 x	2 x	⚦
2 x	—	—	—	1 x	2 x	⚦

Alle drei Patienten starben.

Stellt man bei den insgesamt mit Candida-Befund verstorbenen Patienten die Todesursache hinsichtlich der Candida-Beteiligung gegenüber, so ergibt sich folgendes Bild:

<u>Th</u>	<u>⊖</u>
1 x Hauptbet. mit Sepsisverdacht	1 x Sepsis mit Organbet.
1 x Mitbeteiligung	2 x sicherer Sepsisverdacht } 3 x
1 x Nebenfund	2 x Sepsisverdacht
	3 x starke Mitbeteiligung
	1 x Mitbeteiligung
	1 x stärkerer Nebenfund
	4 x Nebenfund

Dies ergibt bei den Patienten mit oraler antimykotischer Prophylaxe 1-2 schwerwiegende Befunde, bei der Patientengruppe ohne Prophylaxe aber 9 schwerwiegende Candidabefunde im Zusammenhang mit dem Todesgeschehen.

Unter Berücksichtigung aller bisher aufgeführten Ergebnisse, muß man sagen, daß jede Mykose einen wesentlichen Befund darstellt, der das Schicksal des Patienten besiegeln kann oder aber entscheidend mitbeeinflußt im Sinne eines Summationsgeschehens, an dessen Ende der Tod steht (3).

Wenn man zudem bedenkt, daß eine systemische antimykotische Therapie bei Patienten mit stark herabgesetzter Abwehrkraft häufig nicht wirksam ist, rücken Prophylaxe und Frühdiagnose beträchtlich in den Vordergrund (8).

Die bisherigen Untersuchungen lassen auf einen guten klinischen Stellenwert der oralen Prophylaxe mit Amphotericin B schließen. Die exakte statistische Auswertung soll in Punkt VII 3 erfolgen.

VII. DISKUSSION

Bevor auf die statistische Testung eingegangen wird, soll ein kurzer Überblick über die Literatur veranschaulichen, wie schwierig und auf-

wendig die Diagnostik des Organbefalles mit Candida und der Candida-Sepsis ist, und welche Unwägbarkeiten zwischen der Funglämie und der Sepsis bestehen. Es soll einmal der Sinn der Prophylaxe dadurch unterstrichen, zum anderen aber diagnostische Hilfsmittel zum Schutze des Patienten im Rahmen einer Übersicht dargestellt werden.

1. Diagnostik der tiefen systemischen Mykose und der Candida-Sepsis.

Wie schwierig es ist, eine Pilzsepsis zu diagnostizieren, sieht man daran, daß zu Lebzeiten nur ca. 30 % erkannt werden, und zahlreiche Soormykosen erst autopsisch aus Leber, Niere und Gehirn nachgewiesen werden (7). Eine rein klinische Diagnose einer Organmykose ist selten möglich. Bei Fieber und Verschlechterung des Allgemeinzustandes, trotz optimaler Antibiose, muß der Arzt alarmiert sein und nach einer Candidose suchen. Andererseits können subfebrile Temperaturen nicht mit einer bakteriellen Superinfektion erklärt werden.

Von 14 chirurgischen Patienten, die alle an einer disseminierten Candidiasis starben, hatten nur 5 eine positive Blutkultur, 4 überhaupt keinen Befund, aber alle histologisch mindestens einen Nierenbefund. (Nach MALE (34) ist die Candidiasis des Harntraktes fast stets die Folge, nicht aber die Ursache einer Pilzsepsis). Im Schnitt waren 4 Organe, histologisch nachgewiesen, befallen.

Da eben das klinische Bild der generalisierten Mykose uncharakteristisch ist, wird sie heute sicher viel zu selten, bzw. zu spät, diagnostiziert. (12). Je nachdem, welches Organ befallen ist, tritt die dem Organ eigene Symptomatik zu Tage: z. B. Pneumonie, Endocarditis, Meningitis, Pyelonephritis, Pleuritis, Zystitis.

Oberer Harntrakt:

Da Candida die Nierenglomerula passieren kann, erscheinen sie bei einer Dissemination fast stets im Urin. Dies bedeutet routinemäßige kulturelle Untersuchung des Urins. Bei einer positiven Kultur sollte stets eine Blutuntersuchung folgen (46); da aber bei Candidamykosen der oberen Harnwege Blutkulturen meistens negativ bleiben (52), sollte entweder zum Anreicherungsverfahren mit Liquoid Roche oder zur Serologie geraten werden.

Lunge und Respirationstrakt:

Häufig ist der Pilzbefall eine Superinfektion, und es ist röntgenologisch nur schwer festzustellen, welche Schäden die Pilze, welche die Bakterien primär verursacht haben. Er kann völlig unspezifisch als Bronchopneumonie mit und ohne Pleurabefall imponieren. Bei ca. 1/3 besteht gleichzeitig eine Candidiasis der Mundhöhle. Sputum sollte mindestens 10^6 Keime/ml enthalten. Hier muß besonders der Grundsatz gelten, daß wenn eine broncho-pulmonale Erkrankung sich unter Antibiose nicht bessert, bzw. verschlechtert, an eine Mykose gedacht werden muß.

Es können Temperaturen bis zu 40°C auftreten, sowie Husten, Dyspnoe, thorakale Schmerzen und ein fadenförmiger, sanguinöser Auswurf. Das klinische Bild erinnert an Asthma und ist durch trockene Rasselgeräusche gekennzeichnet. Im Röntgenbild treten unspezifische lobäre oder feinherdige disseminierte Verschattungen auf (16).

Augenhintergrund bei der Candida-Endophthalmitis:

Eine sehr nützliche Hilfe für den Kliniker stellt die Spiegelung des Augenhintergrundes dar. Es imponieren multiple, umschriebene Cotton-Wool-Exsudate mit fadenförmigen Ausziehungen in Ader- und Netzhaut sowie Infiltrationen in den Glaskörper.

Spätestens, wenn man einen solchen Befund erhebt, sollte mit einer I.v.-Therapie begonnen werden (24).

Von 76 Patienten mit Candida-Endophthalmitis starben 40 = 53 %. Bei 30/39 autopsierten Patienten fand sich eine Organmykose = 77 % (15). Da eine Candida-Endophthalmitis selten spontan heilt, ist ihr Rückgang ein gutes Maß für den Erfolg der I. v.-Therapie.

Gehirn:

Das Gehirn ist bei Candidiasis häufig in Mitleidenschaft gezogen. Es zeigen sich folgende Zeichen einer Candida-Meningitis: Fieber, Meningismus, erhöhter Liquordruck im Spinalkanal und lokale neurologische Zeichen. Die Mortalität ohne Therapie beträgt nahezu 90 %. Leider gelingt der Candida-Nachweis im Liquor nur bei ca. 43 % der Fälle (2). (Auch hierin liegt eine Aufforderung zur Präventivmedizin.)

Zusätzlich besteht eines der Hauptprobleme darin, die Signifikanz positiver Stuhl- oder Urinproben nicht zu unterschätzen. Dies erfordert eine enge Zusammenarbeit mit einem möglichst am Ort gelegenen mykologischen Labor.

Sorgfältige Gewinnung des Untersuchungsmaterials und Reinigung des Oricium urethrae mit antimykotischen Substanzen vor Entnahme des Mittelstrahles sind selbstverständlich. Zur wertvollen Zeitersparnis innerhalb der Diagnostik bieten sich verschiedene mikroskopische Verfahren an:

•• Nativpräparate mit 20 %iger Kalilauge (12)

•• Ausstreichen und fixieren mit Methanol, mit

Giemsa oder Pappenheim färben (26)

•• PAS (periodic acid Schiff) Färbung (47)

2. Funglämie und Sepsis

Vielfach wird die klinische Bedeutung einer Funglämie in ein zu schwaches Licht gestellt. Dazu ein interessantes Beispiel aus den USA. YOUNG et al.(22) untersuchten 70 Patienten mit neoplastischen Erkrankungen.

Alle hatten eine Funglämie, aber $37 = 52\%$ hatten eine systemische Candidiasis. Bei nur 8 Patienten fanden sich klinische Zeichen, so daß eine Therapie eingeleitet werden konnte. 34 wurden autopsisch untersucht und bei $28 = 82\%$ fand sich ein Organbefall mit *C. albicans*. (Der Vollständigkeit halber muß erwähnt werden, daß 8 eine katheterinduzierte Funglämie hatten und 14 einmalig falsch-positive Befunde aufwiesen.)

Eine Funglämie mag unmittelbar und in der Folge harmlos sein für den Patienten, mag aber auch zu einer Sepsis führen oder schon Ausdruck einer manifesten, tiefen Organbeteiligung sein.

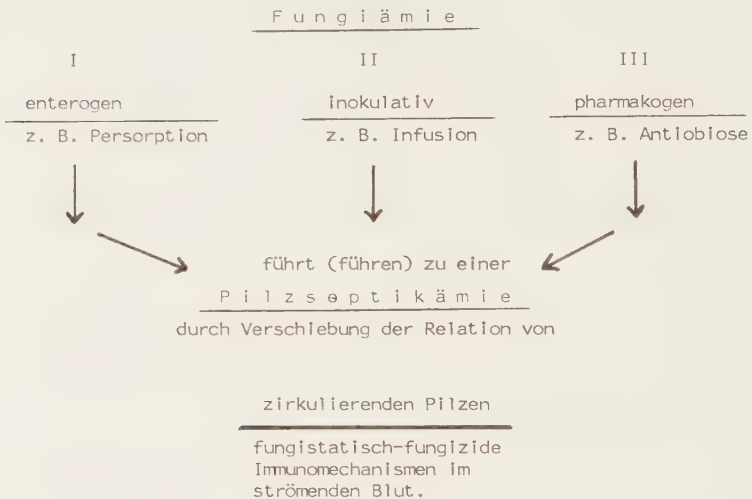
Es ist hinreichend bekannt, daß eine Funglämie, besonders in Zusammenhang mit Venenkathetern, transitorisch und harmlos für den Patienten sein kann – selbst in Verbindung mit Fieber. Gründe für die Annahme einer eventuellen Apathogenität dürfen nur sein:

- a. Der Patient verschlechtert sich nicht rapide.
- b. Es darf kein sicherer Anhaltspunkt dafür vorhanden sein, daß die Candidämie nicht schon eine Organbeteiligung widerspiegelt.
- c. Es darf keine Candidurie bei nicht vorhandenem Dauerkatheter auftreten.
- d. Es dürfen keine positiven Immunpräzipitate vorliegen.
- e. Eine Candidämie muß 2 – 3 Tage nach Entfernung eines vorhandenen Venenkatheters beseitigt sein.

(30)

Dennoch kann die Funglämie zu einer tiefen Organbeteiligung geführt haben. Z. B. wurde bei einem Patienten bereits 24 h nach Perforation eines Magenulcus eine Candida-Infektion des Ascites sowie eine Candidämie gefunden.

Die Relation zwischen Funglämie und Septikämie läßt sich nach KRAUSE (29) sehr anschaulich darstellen:



Diese fungistatischen Stoffe sind sowohl bei der Eindämmung einer Funglämie, als auch einer beginnenden Organbeteiligung von ausschlaggebender Bedeutung ➤ bei Patienten, bei denen auf Grund ihres Grundleidens und der Medikation die Fungistase beeinträchtigt ist, muß jede Funglämie ernstgenommen werden.

Dieser Bruch gibt aber gleichzeitig auch Auskunft über den Wert der oralen Prophylaxe: Verminderung der zirkulierenden Pilzmenge.

Bedauerlicherweise kann es passieren, daß selbst bei einer Candida-Sepsis Blutkulturen u. U. mehrmals negativ sind, und eine positive Kultur nicht immer pathognomonisch sein muß (44, 13).

SEELIGER sagt zu dem Problem, daß erfahrungsgemäß nicht alle serologischen Tests bei einer Candida-Sepsis positiv sind, vor allem nicht gleichzeitig.

Man sollte aus den beschriebenen Schwierigkeiten folgernd

- a. einer Funglämie einen größeren pathologischen Stellenwert einräumen als einer Bakteriämie und
- b. eine einmal festgestellte Funglämie nicht als transitorisch erachten und sich nicht auf die üblichen pflegerischen Maßnahmen beschränken, sondern engmaschig überwachen und nach der Infektionsquelle fahnden.

3. Stellenwert der Prophylaxe

Aus all den angeführten Punkten geht hervor, daß eine antimykotische Prophylaxe sinnvoll ist. Im folgenden soll die statistische Prüfung der Signifikanz aller erarbeiteten Ergebnisse den klinischen Stellenwert der oralen antimykotischen Prophylaxe erhärten.

Da sich die Patientenkollektive der Studie aufteilen in zufällig verteilte Gruppen mit und ohne Therapie, handelt es sich um ein Zweistichproben-Problem (55). Wenn man davon ausgeht, daß es bei den Beobachtungseinheiten nur um das Eintreten oder Nichteintreten eines Ereignisses geht (z. B. Pilzbefall mit *C. albicans*), so reduziert sich das Zweistichproben-Problem auf den Vergleich zweier relativer Häufigkeiten. Zum Vergleich bietet sich die Vierfeldertafel an.

	Ereignis eingetreten		Σ
	ja	nein	
1. Stichprobe	a	b	n 1
2. Stichprobe	c	d	n 2
Σ	r	s	n

Hierbei sind b und d jeweils die Anzahl der Betrachtungen, bei denen das Ereignis nicht eingetreten ist. Die Nullhypothese besagt, daß die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses (z. B. Pilzbefall) in beiden Gruppen gleich ist. Zur Überprüfung dieser Nullhypothese wird das Prüfmaß (PM) herangezogen, welches aus der χ^2 -Verteilung folgt; daher ist es möglich, die Überschreitungswahrscheinlichkeit P anzugeben. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit hängt ab von der Wahl des α .

Das Ergebnis ist signifikant bei

$$\alpha = 0.001 : p \leq 0.1 \% \hat{=} \text{hoch signifikant}$$

$$\alpha = 0.01 : p \leq 1 \% \hat{=} \text{signifikant}$$

$$\alpha = 0.05 : p < 5 \% \hat{=} \text{signifikant}$$

$$(p = 5 \% \hat{=} \text{schwach signifikant})$$

$$p > 5 \% \hat{=} \text{nicht signifikant}$$

Z. B. wird die Nullhypothese H_0 verworfen, wenn das Prüfmaß größer als

$$\chi^2_{1;1-\alpha}$$

Rechnung 1

$$\text{Th-Gruppe} = \text{I} \quad \text{C-Gruppe} = \text{II}$$

Bei der Auswertung wurden nur 22 Th-Patienten statt 24 berücksichtigt, da 2 Patienten von den 24 einen transitorischen Candida-Befund aufwiesen. Der Befund war weder am Anfang noch am Ende vorhanden und hatte wegen geringen Wachstums und der Lokalisation keinen Krankheitswert.

H 1: Der Pilzbefall ist in beiden Gruppen gleich.

	H 1		Σ
	ja	nein	
I	8	14	22
II	31	5	36
Σ	39	19	58

$$\text{Prüfmaß: } \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times n}{r \times s \times n_1 \times n_2} = \frac{(-14 \times 31 + 8 \times 5)^2 \times 58}{19 \times 39 \times 22 \times 36}$$

$$PM = 15,34$$

$$\chi^2_1; 0,95 = 3,84$$

$$\chi^2_1; 0,99 = 6,63$$

$$\chi^2_1; 0,999 = 10,83$$

Bei $PM = 15,34$ ist $\alpha = 0.001 \hat{=}$ hoch signifikant.

Die Nullhypothese muß verworfen werden, da mit 99,9 % der Pilzbefall in beiden Gruppen I und II nicht gleich wahrscheinlich ist. Da die Gruppe I die Therapie-Gruppe darstellt, muß davon ausgegangen werden, daß das Medikament die Pilzerkrankung mit 99,9 % Wahrscheinlichkeit vermindert. Der Unterschied im Pilzbefall ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % hoch signifikant.

Diese Annahme wird durch Rechnung 2 geprüft. Hierbei wird davon ausgegangen, daß der Pilznachweis so stark ist, daß von einem Erkrankungsrisiko ausgegangen werden muß. (Fortlaufende Autoinfektion.)

H2: Ein pathologisch verdächtiger Pilzbefall im Hinblick auf das Erkrankungsrisiko ist in beiden Gruppen gleich groß.

Rechnung 2

	H 2		Σ
	ja	nein	
I	8	16	24
II	29	7	36
Σ	37	23	60

$$\underline{\underline{PM = 13.58}}$$

H 2 muß verworfen werden, da $\alpha = 0.001$

Der Unterschied im pathologisch verdächtigen Pilzbefall ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %o hoch signifikant.

Rechnung 3

H 3 Das Auftreten der Persorptionsachse ist in beiden Gruppen gleich wahrscheinlich.

	H 3		Σ
	ja	nein	
I	5	19	24
II	22	14	36
Σ	27	33	60

$$\underline{\underline{PM = 9.4}}$$

H 3 muß verworfen werden, da $\alpha = 0.01$.

Der Unterschied im Auftreten der Persorptionsachse ist in beiden Gruppen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % signifikant.

Rechnung 4

H 4 Der letale Ausgang der Pilzerkrankung ist in beiden Gruppen gleich groß.

	H 4		Σ
	ja	nein	
I	3	21	24
II	14	22	36
Σ	17	43	60

$$\underline{\underline{PM = 4,93}}$$

H 4 muß verworfen werden, da $\alpha = 0.05$.

Der Unterschied im letalen Ausgang der Candida-Infektion ist in beiden Gruppen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant.

Rechnung 5

H 5 Der letale Ausgang der Candida-Infektion, verbunden mit der Persorptionsachse ist in beiden Gruppen gleich groß.

	H 5		Σ
	ja	nein	
I	2	22	24
II	11	25	36
Σ	13	47	60

$$\underline{\underline{PM = 4,18}}$$

H 5 muß verworfen werden, da $\alpha = 0.05$.

Der Unterschied im letalen Ausgang der Candida-Infektion, verbunden mit einer Persorptionsachse ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant.

Sämtliche Rechnungen ergeben signifikante bis hoch-signifikante Werte. Damit konnte festgestellt werden, daß eine orale antimykotische Prophylaxe mit Amphotericin B sinnvoll ist. Besonders der wichtigste Parameter, der letale Ausgang, sowie der letale Ausgang einschließlich dem Vorhandensein der Perforationsachse, zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Therapierten und der Nichttherapierten.

Das bedeutet, daß sich bei frühzeitiger Prophylaxe mit Amphotericin B mit 1000 mg/die die Keimstreuung von Candida im Sinne einer endogenen Infektion weitgehend unterbinden läßt.

Daß sich diese Form der Prophylaxe gut bewährt, konnte schon einmal in einer Studie mit 72 Patienten mit hämatologischen Neoplasmen gezeigt werden: Nur $2/39 = 5\%$ entwickelten eine Candidiasis, während $8/33 = 24\%$ ohne orale Prophylaxe eine Candidiasis entwickelten (17).

Neben der Signifikanz der Prophylaxe gibt es aber auch noch eine Reihe logischer Gründe, die eine Prophylaxe darüberhinaus begründen können:

Chirurgische Intensivpatienten leiden häufig an einem komplexen Krankheitsbild. Einmal haben sie ihre Grunderkrankung, dann eine schwere Operation, Katabolie und möglicherweise eine bakterielle Sepsis. Jedes dieser Krankheitsbilder für sich kann schon lebensbedrohend sein; kommt nun noch eine systemische Mykose dazu, ist das Schicksal des Patienten so gut wie besiegelt. Anhand der Tatsache, daß sowohl Breitbandantibiose, als auch längerer Krankenhausaufenthalt, die Pilzbesiedlung des Gastro-Intestinaltraktes erhöht und damit die Gefahr einer Fungämie und Sepsis auftritt, zeigt

sich der Teufelskreis, in dem sich Patienten auf Intensivstationen befinden: Keine antimykotische Prophylaxe aber Antibiose → erhöhte Candidazahl im Darm → Förderung der Persorption → erhöhte Schädigung und Schwächung → weitere Antibiose unter der Irrtümlichen Annahme einer bakteriellen Komplikation → weitere Schwächung und dann erst spät, wenn nicht zu spät, die Diagnose einer Candidose und i.v.-Therapie mit allen Nebenwirkungen. } → Die Prophylaxe muß am Anfang dieser Kette stehen.

Aus der in dem Punkt VII 2 abgeleiteten Relation $\frac{\text{Pilze}}{\text{Stase}}$ ist ersichtlich, daß es am sinnvollsten ist, den Hebel der Medikation am Anfang des Geschehens anzusetzen, also im Intestinum. Des weiteren muß der reduzierten Fungistase an möglichst vielen Orten des Geschehens eine Reduktion der Pilze gegenübergestellt werden.

Wenn man überdies weiß, daß exakte Untersuchungen mittels Serologie u. U. 2 - 4 Wochen in Anspruch nehmen können (SEELIGER), so wird einem leicht verständlich, wie wichtig eine Prophylaxe ist, da sich die Patienten in diesem Zeitraum dramatisch, ja letal verschlechtern können. Da die Gesamtdosis einer i. v.-Therapie und die damit zu erreichende Serumkonzentration häufig durch die Toxizität begrenzt wird und darüberhinaus selbst dann, wenn eine hohe Serumkonzentration erreicht ist, es immer noch nicht zu einer Sterilisation tiefer Organmykosen kommen kann, sollte alles getan werden, um einer Fungämie mit all ihren deletären Folgen zuvorzukommen.

Zudem muß berücksichtigt werden, daß gerade Säuglinge (IV C 1) für eine Persorption besonders anfällig sind, da die Epithelmembran verhältnismäßig dünn ist; die Mehrzahl generalisierter Mykosen tritt im Säuglingsalter auf. (20). Patienten mit einer Candida-Endocarditis

haben eine Mortalitätsrate von ca. 80 % (41).

Es ist ganz selbstverständlich, daß erweiterten operativen und medikamentösen Möglichkeiten erweiterte prophylaktische und pflegerische Maßnahmen gegenüber stehen müssen. Nebenbei sind die Kosten für diese Prophylaxe und Diagnose im Vergleich zu den teilweise hochkomplizierten Operationen und der darauf folgenden Intensivpflege verhältnismäßig gering. Diese Präventiv-Maßnahmen stellen eine sinnvolle Ergänzung der Behandlung des Patienten dar.

Wie steht es aber nun mit klinischen Untersuchungen, die die Relevanz einer antimykotischen Prophylaxe unterstreichen?

:: Bei ca. 12 von 20 Fällen mit histologisch nachweisbaren Organmykosen, ist die Mykose wesentliche Mitursache des Todes, obwohl bei Anwendung rechtzeitiger Frühtherapie die Ausbildung der Mykose hätte verhindert werden können (9).

:: JODER und WEGMANN (27) berichteten von 52 Systemmykosen im Zeitraum von 1970 - 1975; das entspricht ca. 1 % der Autopsierten. Bei einem Viertel war die Mykose mitverantwortlich am Todesgeschehen, bei einem weiteren Viertel ein Nebenbefund. Fälle, die verhindert hätten werden können und müssen.

:: Diese Zahlen entsprechen bemerkenswert genau den Befunden von Erlangen (9).

:: Bei der Universitätsklinik von Colorado wurden von 1962 - 1965 111 Nierentransplantationen vorgenommen. Bei 12 von 51 verstorbenen Patienten fand sich bei der Autopsie eine Candidiasis $\hat{=}$ 23 %.

Man kann sich jedoch nicht mit alleiniger oraler Therapie begnügen. Noch so große Dosen von Antimykotika werden Pilze an den Eintritts-

pforten nicht restlos beseitigen. D. h., alle Katheter ziehen und alte und neue Einstichstellen behandeln. (In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß Cava-Katheter nur zur parenteralen Ernährung benutzt werden sollen und nicht, wie sehr oft üblich, auch zur Medikation.) Dazu weitere Maßnahmen:

- a. Corticoide absetzen, bzw, falls unverzichtbar, auf möglichst niedrige Dosis gehen.
 - b. Bestmögliche Einstellung eines Diabetes mellitus.
 - c. Ketoacidotische Zustände beseitigen.
 - d. Weltgehend auf hyperosmolare, konzentrierte Glucose-Lösungen verzichten. (u. U. auch auf Xylit und Sorbit*)
 - e. Schnelle Granulation großflächiger und tiefer Wunden fördern.
- *: Xylit kann in D-Xylose umgewandelt werden und nach ATP-abhängiger Aktivierung über D-Xylose-5-Phosphat in den Pentosephosphatzyklus eingeschleust werden. Sorbit kann in der Leber durch die Sorbit-Dehydrogenase in Fructose umgewandelt werden. Fructose kann durch Fructokinase über Dihydroxyacetophosphat und Fructose-1-6-Diphosphat zu Glucose umgewandelt werden. Aber beide Enzyme, Sorbit-Dehydrogenase und Fructokinase, sind in ihrer Kapazität limitiert.

Möglicherweise kann durch die Prophylaxe auch eine weitere Krankheit, z. B. stenosierende Sooroesophagitis, Obstruktion von Nierenbecken und Harnleiter durch Pilzbälle vermieden werden.

Unter besonderer Berücksichtigung aller Gesichtspunkte muß eine sinnvolle Prophylaxe als ein "Traitement de la porte d'entrée", eine Reduktion der Pilze an allen Infektionspforten, also auch topisch auf Wunden, Kathetern usw., erfolgen.

4. Erweiterung der Prophylaxe.

Von den 8 Patienten der Therapiegruppe, die einen Candida-Befund aufwiesen, starben 2 Patienten, die die Persorptionsachse aufwiesen. Was aber letztlich die Candidose verursachte, konnte nicht geklärt werden. Andere Möglichkeiten einer Infektion müssen gesucht und angegangen werden (exogene Infektion). Stellt man nochmals mittels des Zweistichproben-Problems Rechnungen auf, die diese Gesichtspunkte berücksichtigen, muß man feststellen, daß das Ergebnis nicht mehr signifikant ist.

Z. B. die Rechnung über den letalen Ausgang der Erkrankung innerhalb der Gruppe mit Persorptionsachse. Das Prüfmaß wird hier zu 0,163, also erheblich unter der Signifikanzgrenze.

Ebenso verhält es sich mit der Hypothese des zusätzlichen Auftretens von Persorptionsachsen während des Beobachtungszeitraumes. Hier ergibt sich für das Prüfmaß 1,1; also auch unterhalb der Signifikanzgrenze von 3,84. Es besteht also in den Vergleichsgruppen kein so entscheidender Unterschied. Es ist zu berücksichtigen, daß gerade in diese beiden Rechnungen, die bereits in den Punkten IV C 3 und V 1 angesprochenen Fehlerquellen mit eingehen und nicht berücksichtigt werden können. Ungeachtet dessen zeigen sie aber, daß, ab einem bestimmten Ausmaß der Candidose eine alleinige Oral-Prophylaxe nicht mehr ausreicht.

Was also kann getan werden? Zunächst einige allgemeine Maßnahmen:

Auf Intensivstationen werden Antibiotika häufig kritiklos verordnet. Es stellt sich die Frage, ob die großzügige Anwendung gemäß der eintreffenden Antibiotogramme, ohne auf den Abstrichort zu achten, nicht den Hospitalismus fördert. Es kann vorkommen, daß innerhalb von 10 Tagen ein 2 - 3-maliger Wechsel des Antibiotikums angeordnet wird. Dies sollte vermieden werden.

Es bieten sich roborierende Maßnahmen wie Polyvitaminuren, besonders Vit-B-Komplex, Vitamin K 2, Gammaglobuline und Korrektur von Stoffwechselentgleisungen an.

Maßnahmen, die eine Infektion über Infusionslösungen ausschließen, müssen angewendet werden.

Es sind alles keine neuen Methoden, doch werden sie erstaunlich oft unterlassen:

- ∴ Ein und dasselbe Infusionsbesteck wird 10 - 20 mal umgesteckt, obwohl die Einstichstelle jedesmal für Stunden frei liegt; bei dem Umstecken von Infusionsbestecken ist es eine beliebte Angewohnheit des Pflegepersonals, das eine Ende auf das Patientenbett zu legen. Die 3-Wege-Hähne liegen meist am Bettrand offen und werden überdurchschnittlich oft angefaßt und gestreift. Konsequenter Schutz der Kathetereinstichstelle durch lokale Anwendung von Amphotericin B bzw. Kodan, Nebacetin und täglich neue sterile Tupfer auf der Einstichstelle sind unerlässlich.
- Auf keinen Fall antibiotikahaltige Salben zur Pflege dieser, da u.U. Pilzwachstum dadurch gefördert wird.
- ∴ Spülen des venösen Dauerkatheters sowie das Versetzen der Infusionsflüssigkeiten mit kleinen Mengen Amphotericin B stellen eine sehr wirksame Form der Prophylaxe dar (51), (38). Ebenso kann ein Milliporefilter im Infusionsbesteck in Erwägung gezogen werden. Häufig muß auch an eine nosokomiale Kontamination der Infusionslösungen gedacht werden. Infusionen werden angesetzt und stehen dann stundenlang herum.
- Aber auch die Sondenkost stellt ein Problem dar: Sehr oft wird sie für den gesamten Tag und alle Patienten angerührt und ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen aufbewahrt. Es ist nicht auszuschließen, daß es

dadurch zu einer Kontamination kommt. Weitaus sinnvoller wäre es, nur im Bedarfsfall und für einen Patienten die Kost herzurichten oder aber gebrauchsfertige Einzelmahlzeiten in Flaschen zur Sondenernährung zu verwenden. Selbstverständlich sind diese Flaschen speziell zu kennzeichnen, sei es durch Form oder Farbe, um eine versehentliche Verwechslung mit Infusionsflaschen zu unterbinden. All diese Punkte stellen ein vermeidbares Risiko für den Patienten dar und sind leicht durchzuführen.

Nun zu konkreteren Vorschlägen einer erweiterten Prophylaxe. Bei besonders gefährdeten Frauen (z. B. mit starker Soor-Colpitis und liegendem Blasenkatheter) ist eine Behandlung des vaginalen Soors angezeigt. Nicht nur im Hinblick auf die Übertragung und Autoinfektion zur Mund- und Analschleimhaut sondern auch zur Verhütung einer Soor-Urethritis, -Cystitis, bei der der Katheter als Gleitschiene für die Keime wirkt. (Es sei nochmals an die Abb. 18 erinnert: Bei den Patienten der Studie trat ein Verhältnis von 45 % und 62 % für die Genital-Rektal-Befunde auf). Durch die besonderen anatomischen Verhältnisse bei Frauen ist es leichter möglich, auf diesem Wege eine Soor-Cystitis zu induzieren. Es bietet sich eine kombinierte Therapie aus 4 - 5 x 100 mg/die oral und 2 x 100 mg/die als Vaginaltabletten an (54).

Die Möglichkeiten einer exakten Frühdiagnose bei ausgewählten disponierten Patienten mittels der serologischen Tests auf IgM (werden immer in der Frühphase gebildet) sollten nicht übersehen werden. (Siehe Kap. VI A 4).

Stellen sich Anzeichen einer Lungenbeteiligung dar (bei unseren Patienten hatten von 31 beatmeten 15 einen positiven Trachea-Abstrich auf *C. albicans* oder *C. Spezies*), sollte nicht gezögert werden, Amphotericin B

als Aerosol zu applizieren, da es ohne toxische Erscheinungen oder andere Nebenwirkungen lokal wirksam wird. Es dürfen nur maximal 25 mg/Inhalation verabreicht werden (1 ml Inhalationsflüssigkeit enthält 5 mg Amphotericin B i. v.) (59). Ziel ist, eine den Patienten sehr schwächende respiratorische Insuffizienz zu vermeiden. MALE (34) empfiehlt für mykotisch infizierte Verbrennungen eine lokale antimykotische Behandlung. Es ist nicht einzusehen, diese Behandlungsprinzipien und Überlegungen nicht auch auf große Wundflächen, Platzbäuche, Dekubitalgeschwüre usw. auszudehnen, da, wie schon erwähnt, ein systemischer Übertritt aus diesen Bereichen nicht ganz ausgeschlossen werden kann. (Aus Rationalisierungsgründen, im Hinblick auf die umfangreichen unterschiedlichen pflegerischen Maßnahmen auf Intensivstationen, bietet sich hier Betaisadonna an).

Eine besondere Problemgruppe stellen Bauchpatienten mit einer hochsitzenden entero-cutanen Fistel bzw. einem hochsitzenden (temporären) Anus praeter dar. Dadurch fällt die fungizide Wirkung des Pankreas- und Gallensaftes weitgehend aus. Man sollte in diesen Fällen eine ungewöhnliche Form der Applikation in Erwägung ziehen: In besonderen Problemfällen Instillation von Amphotericin B in die Fistel bzw. den Anus praeter in üblicher Dosierung und distale Ableitung durch einen Katheter (51).

Leider ist immer noch nicht exakt geklärt, wie Amphotericin B Suspension, deren Wirkungsoptimum zwischen pH 5 - 7 liegt, auf das saure Magemilieu reagiert. Einige Autoren sind überzeugt, es würde weitgehend inaktiviert. Gegenwärtig laufen Untersuchungen in Bremen, um diese Frage zu klären. Möglicherweise ist dieses Problem an die Menge der gebildeten Magensäure gekoppelt. Patienten mit Erkrankungen, die in irgendeiner Weise zu

einer erhöhten Acidität des Magen- und Duodenalbereiches führen, sollte man dann das Antimykotikum nicht in Form der Suspension, sondern in magensaftresistenter Drageeform geben, da sonst der überwiegende Teil möglicherweise schon im Magen inaktiviert wird; für einen eventuell bestehenden starken Mund-Soor empfehlen sich dann Lutschtabletten.

Alle bisher erarbeiteten Ergebnisse, insbesondere alle Präventivmaßnahmen sollten nicht nur auf chirurgischen Intensivstationen Anwendung finden. Streng genommen, dem Grundsatz des *primum nil nocere* folgend, müssen sie auch auf " Kinderstationen, hier speziell der Säuglingsabteilung (28)

" Internistischen Intensivstationen

" Spezialstationen für Zytostase und Immunologische Defekte

Anwendung finden. Das besondere diagnostische Augenmerk muß hier der Altersgruppe von 50 - 70 gelten (28).

Oberster und wichtigster Grundsatz der oralen antimykotischen Prophylaxe ist, daß sie während der gesamten Dauer der Intensivpflege zu geschehen hat, mindestens aber bis zu dem Zeitpunkt, zu dem

- a. die Antibiose abgesetzt und/oder
- b. die körpereigene Fungistase in der Lage ist, das Wachstum der Pilze weitgehend zu beherrschen.

Zusammenfassend ein Überblick über die Forderungen zur Prophylaxe:

1. Orale Prophylaxe über den gesamten Zeitraum der Intensivbehandlung.
2. Bei besonders starkem Befall der Mundhöhle Amphotericin B Lutschtabletten.
3. Bei Patienten mit Hyperacidität Prophylaxe mit magensaft-

resistenten Dragees und Lutschtabletten (Siehe Punkt: VII 4).

4. Ergänzung durch lokale antimykotische Behandlung von Wunden, Drains, Kathetereinstichstellen usw.
5. Versetzen der Infusionslösungen mit Amphotericin B.
6. Spülung der Urin- und Venendauerkatheter mit Amphotericin B.

Überwachung und Behandlung der Patienten verlangen vom Arzt wie vom Pflegepersonal ein hohes Maß an kritischem Bewußtsein dem eigenen Handeln gegenüber, flexible Behandlungsmethoden und ein Gespür für mögliche Verschlechterungen des Genesungsvorganges.

Interessanterweise konnte in der vorhandenen Literatur über orale Prophylaxe gegen Candidiasis eine orale Kombinationstherapie nicht gefunden werden, obwohl die Vorteile auf Grund pharmakologischer Eigenschaften zweier Antimykotika klar auf der Hand liegen. Es ist die Rede von Amphotericin B und 5-Fluorcytosin. Beide Medikamente ergänzen sich in der systemischen Therapie hervorragend und werden zunehmend kombiniert angewendet.

Wie aber verhält es sich mit der oralen kombinierten Therapie beider Medikamente?

Mein Therapievorschlag lautet:

- a. Amphotericin B 5 x 2 ml/die = 1000 mg oral
- b. 5-Fluorcytosin 5 x 30 mg/kg/KG/die oral = 150 mg/kg/KG/die

Bei dieser Dosierung des 5-Fluorcytosin liegt die Serumkonzentration über der MHK der in Frage kommenden Pilze. (Dies entspricht der Normaldosierung von 10 g/die; 32).

Beide Darreichungsformen gleichen sich, einmal die orale und zum anderen die Verteilung auf 5 Therapieintervalle pro Tag. Die Nebenwirkungen von

5-Fluorcytosin wie Leukopenie und Transaminasenanstieg sind in der Regel leicht und reversibel.

Mir scheint, daß diese Kombination in idealer Weise eine Prophylaxe im Sinne eines Traitement de la porte d'entrée darstellt:

- * Amphotericin B, nicht resorbierbar, wirkt lokal hemmend auf die Persorption im Sinne der maximalen Keimreduzierung
- * 5-Fluorcytosin, außerordentlich gut resorbierbar, wirkt systemisch an allen anderen Invasionsorten, z. B. Wunden, Drains, Venenkathetern und vermindert dort die Keimzahl.

Auf diese Weise müßte das Zahlenverhältnis

Pilze

Fungistase

ideal aufrechterhalten werden können. Eine klinische Untersuchung sollte diese Hypothese überprüfen.

Da trotz Prophylaxe mit einer Candidiasis gerechnet werden muß, soll im folgenden ein kurzer Exkurs über die Minderung der Toxizität des Amphotericin B i. v. und zu möglichen Kombinationstherapien angeschlossen werden.

5. Minderung der Toxizität

Durch die Gabe von 12,5 g Mannit vor und nach der Amphotericin-B-Infusion und bei einschleichender Therapiedosis wurde eine beachtliche Senkung der Nephrotoxizität beobachtet (36). Das Serum-Kreatinin, das sich sonst unter der Medikation auf Werte von 3,0 - 3,5 mg/100 ml einstellt, ist hier während der Therapie nur auf Werte zwischen 1,5 - 1,6 - 2,6 - 2,9 mg/100 ml gegangen. Möglicherweise beruht die Azotämie während der

Intravenösen Amphotericin-Therapie auf einem vasokonstriktorisches Phänomen, welches den Blutfluß vermindert und durch Mannit weitgehend ausgeglichen wird. Die tubuläre Toxizität (Degeneration) und die danach folgende renale Acidose scheint durch Zugaben von Bikarbonat gemildert werden zu können → Kombination von Amphotericin B I. v. mit Mannit und Bikarbonat (36).

Ein weiteres Therapieschema unter Verwendung von Mannit soll angeführt werden:

1. Korrektur einer eventuellen Acidose
2. Steigerung des renalen flow durch 50 ml 20 % Mannit in 15 Min.
3. 50 mg Methylprednisolon (bei allergischen Patienten anlässlich der Testdosis)
4. Amphotericin B + Phosphatpuffer in 200 ml 5 % Glucose in 4 - 6 Stunden.
5. 50 ml 20 % Mannit in 15 Min.

(37)

ROSCHE et al. (39) schlagen eine Kombination aus der Anwendung des Mannit und einer Dosis-Reduktion des Amphotericin B vor:

• Amphotericin B 0,25 mg/kg/KG /die und 25 g Mannit in 5 % Dextrose, aber

• die Infusion nur an drei Tagen in der Woche.

Bei dieser Therapie stieg der Serum-Kreatininwert nicht über 1,5 mg/100 ml. Bei einer Dosis von 0,25 mg/kg/KG/die Amphotericin B wurde nach 48 h ein Serum-Spiegel von 0,36 μ g/ml erreicht (der Normal-Serum-Spiegel wird bei 0,5 - 1,5 μ g/ml angesetzt). Die Therapie war dennoch erfolgreich.

GOODMAN et al.(23) haben einen anderen Weg beschritten und nur eine Reduktion der Amphotericin-Dosis versucht. Sie bieten folgendes Schema an:

1. Eine tägliche Dosis, die die zweifache MIC (post Infusionem) des nachgewiesenen Pilzes sicherstellt, ist ausreichend.
2. Die Infusionen täglich, um so im Verlauf der Therapie durch Kumulationseffekte die Dosis senken zu können.
3. Die Dauer der Therapie ist wichtiger als die Dosis. Zehn Wochen werden vorgeschlagen (trotzdem fällt die total verabreichte Dosis geringer aus, als es bei dem Normalschema der Fall wäre).
4. Bei einem Serum-Harnstoff von 50 mg/100 ml die Therapie für 2 Tage unterbrechen.
5. Serum-Harnstoff und Kalium 2 x wöchentlich kontrollieren.

35 Patienten wurden mit diesem Schema behandelt, alle wurden von verschiedenen Systemmykosen geheilt und haben die Therapie gut toleriert. Für den Fall einer Candida-Peritonitis beschreibt BORTOLUSSI die Möglichkeit einer Peritoneal-Lavage mit Amphotericin B, anstatt einer Intra-venösen Therapie (1).

6. Kombinationstherapie

Jede Kombinationsform, welche die nötige Dosis für Amphotericin B i. v. verringert, ohne einen Kompromiß in der therapeutischen Wirksamkeit eingehen zu müssen, bedeutet einen entscheidenden Fortschritt bei der Behandlung systemischer Mykosen.

BEGGS et al.(5) haben bei allen Arten von Candida eine synergistische Wirkung von Amphotericin B und Rifampicin festgestellt. Die Kombination war wirksamer als jede Substanz für sich alleine. In einem In-Vitro-Test wurde festgestellt, daß

50 μ g/ml Rifampicin keine Wirkung zeigte,
 0,25 μ g/ml Amphotericin B schlecht wirksam war, aber
 0,1 μ g/ml Amphotericin B kombiniert mit
 25 μ g/ml Rifampicin

nach 8 h 99,9 % der Hefen abgetötet hatten. Bemerkenswert ist, daß eine Vorbehandlung mit Amphotericin B die Candida-Pilze gegenüber dem Rifampicin nicht sensibler machte (4).

Die bis heute am besten bewährte Therapie bei systemischen Mykosen besteht in einer Kombination kleiner Dosen Amphotericin B und 5-Fluorcytosin in üblicher Dosierung (57). Es vereinigen sich beide gute Eigenschaften: Bei Amphotericin B die zu vernachlässigende geringfügige Resistenzentwicklung und bei 5-Fluorcytosin das gute Diffusionsvermögen im Körper – es erreicht im Liquor cerebrospinalis eine annähernd gleich große Konzentration wie im Serum (44). MEDOFF et al. haben die Wirkungsverstärkung von 5-Fluorcytosin durch Amphotericin B erstmals beobachtet:

- a. Unterschwellige Konzentrationen von Amphotericin B führen zu einer Verminderung der 5-Fluorcytosin Resistenzfrequenz.
- b. Amphotericin B erhöht die Permeabilität für 5-Fluorcytosin an der Pilzmembran.

Zusätzlich verstärkt 5-Fluorcytosin die Zellwandschädigung durch Amphotericin B, welches seinerseits unvermindert wirksam gegen die 5-Fluorcytosin-resistenten Pilze ist. (Zu beachten ist, daß 5-Fluorcytosin fast nur über die Nieren ausgeschieden wird und durch die Wirkung des Amphotericin B auf die Niere die biologische Halbwertszeit verlängert sein kann, was zur Kumulation führt.) (44).

Für die Kombinationsbehandlung von Amphotericin B und 5-Fluorcytosin wird folgendes Schema vorgeschlagen:

- a. 5-Fluorcytosin von 2,5 g auf 10,0 g/die steigern (= 150 mg/kg/KG/die)
- b. Amphotericin von 1 mg/die als Testdosis auf 10 - 20 mg/die steigern
- c. Nach der Amphotericin B-Infusion Mannit (Siehe VII 5).
- d. Therapiedauer über 1 - 3 Wochen.

(37, 59)

Möglicherweise sollte die Therapiedauer eher 3 Wochen als darunter betragen.

Für das Amphotericin B ergeben sich dadurch folgende Dosierungen im Vergleich zu anderen Therapieformen:

1. Normalschema: 1 mg/kg/KG/die (bei 70 kg)

4 Wo	1960 mg	=	1,96 g
6 Wo	2940 mg	=	2,94 g
8 Wo	3920 mg	=	3,92 g

2. Reduktionsschema: $\begin{cases} 0,5 \text{ mg/kg/KG/die} \\ 1 \text{ mg/kg/KG/die} \end{cases}$ Jeden 2. Tag (bei 70 kg)

4 Wo	980 mg	=	0,98 g
6 Wo	1420 mg	=	1,42 g
8 Wo	1960 mg	=	1,96 g

3. Kombinationsschema mit 5-Fluorcytosin bei 10-20 mg/die Amphotericin B

1 Wo	70	-	140 mg/die
2 Wo	140	-	280 mg/die
3 Wo	210	-	420 mg/die
4 Wo	280	-	560 mg/die

Die Wirkungsvorteile der kombinierten intravenösen Therapie mit Amphotericin B und 5-Fluorcytosin müssen selbstverständlich auch auf die orale prophylaktische Kombination beider Präparate Anwendung finden. Besonders wichtig ist der Punkt, daß Amphotericin B gegen alle 5-Fluorcytosin-resistenten Pilze unverändert wirksam ist. Sollten sich eventuell während der oralen Prophylaxe im Blut 5-Fluorcytosin-resistente Stämme bilden, so ist für den Patienten nichts verloren. Die Chance aber, daß für ihn durch diese Form der oralen Kombinationsprophylaxe etwas gewonnen wird, scheint ungleich höher. (Besonders zu beachten ist die o. g. renale Ausscheidung des 5-Fluorcytosin).

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

In einer offenen, randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit einer oralen antimykotischen Prophylaxe mit Amphotericin B bei chirurgischen Intensivpatienten untersucht. Ein Patientenkollektiv von 24 erhielt 5 x 2 ml/die Amphotericin B Suspension (1 ml Suspension enthält 100 mg Amphotericin B) als Prophylaxe.

Ein weiteres Patientenkollektiv erhielt während des gleichen Beobachtungszeitraumes von durchschnittlich 14 Tagen keine antimykotische Therapie. Für die Studie war Ausgangspunkt, daß eine intravenöse prophylaktische Therapie mit Amphotericin B auf Grund der toxischen Nebenwirkungen ausscheidet. (Obwohl sie mancherorts durchgeführt wird.)

Hinzu kam die Überlegung, daß die langfristige Gabe von Antibiotika z. B. von Aminoglycosiden hoch nephrotoxisch ist und hinter der gramnegativen Sepsis möglicherweise eine Pilzsepsis steht.

Kontrolliert wurde die Prophylaxe mit Abstrichen und Kulturen von allen Körperöffnungen, prädisponierenden Hautbezirken, dem Blut, Urin sowie

aus Kathetern und Beatmungsgeräten. Die Untersuchungen erfolgten in 3 Zyklen mit einem Zwischenraum von 4 Tagen.

Bei einem Großteil der verstorbenen Patienten wurde nach dem Vorhandensein von Organmykosen gesucht; die Sektion wurde jedoch in 2 Fällen verweigert und in 3 weiteren konnten keine mykologischen Ergebnisse erarbeitet werden, da 2 Patienten in der Rechtsmedizin autopsiert wurden, bei einem weiteren alle Unterlagen an die Staatsanwaltschaft weitergingen.

Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Vorteil für die Patientengruppe mit oraler Prophylaxe. Es bestand ein signifikanter Unterschied im Pilzbefall, speziell in Mund- und Rektalbereich, sowie im letalen Ausgang der Erkrankung.

Die Auswertung hinsichtlich der systemischen Candidose ergab in der Therapiegruppe nur eine Mitbeteiligung von Candida am Todesgeschehen, während im anderen Patientenkollektiv 3 an einer Pilzsepsis verstarben. (Ein Patient hatte eine tiefe Candidose der Milz, zwei weitere hatten bei den Sektionsabstrichen einen massiven und multiplen Candida-Nachweis). Insgesamt gesehen kann bei 25 % der Nichttherapierten von einer Mitbeteiligung der Candida am Todesgeschehen gesprochen werden und bei 1,6 % von einer tiefen Organbeteiligung.

Im weiteren wurden Probleme der Diagnostik und der Sepsis aufgezeigt, und Vorschläge über Erweiterung der Prophylaxe durch pflegerische und therapeutische Maßnahmen gemacht. Es wurde eine Übersicht über die Möglichkeiten zur kombinierten intravenösen antimykotischen Therapie sowie zur Minderung der toxischen Nebenwirkungen des Amphotericin B erarbeitet.

Insbesondere wurde auf die neue Möglichkeit einer kombinierten oralen antimykotischen Prophylaxe hingewiesen: Amphotericin B Suspension und 5-Fluorcytosin zu 5 x 2 ml/die Amphotericin B und 5 x 30 mg/kg/KG/die 5-Fluorcytosin.

Diese Form der Therapie stellt einen Vorschlag dar. Sie soll sowohl endogene als auch exogene Infektionsmodi bekämpfen. Die Nebenwirkungen des 5-Fluorcytosin sind leicht und reversibel.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. BORTOLUSSI R. A., M. R. MacDonald, R. M. Bannatyne,
G. S. Arbu: Treatment of Candida peritonitis by peri-
toneal-lavage with Amphotericin B. J. Pediat. 87, 987 -
988 (1975)
2. BAYER A. S., Je. Jr. Edwards, J. S. Seidel, L. B. Guze:
Candida meningitis. Report of seven cases and review of
the English literature. Medicine 55, 477 - 486 (1976)
3. BECKER V., G. Brandt, P. Brunner et al: Todesursache als
Summationsphänomen. Therapiewoche 27, 8811 - 8822 (1977)
4. BEGGS W. H., G. A. Sarosi, F. A. Andrews: Synergistic
action of Amphotericin B and Rifampicin on Candida al-
bicans. Am. Rev. Respir. Dis. 110, 671 - 673 (1974)
5. BEGGS W. H., G. A. Sarosi, M. I. Walker: Synergistic
action of Amphotericin B and Rifampicin against Candida
species. J. Infect. Dis. 133, 206 - 209 (1976)
6. BERNHARDT H. E., J. C. Orlando, J. R. Benfield, F. M.
Hirose, R. Y. Foos: Disseminated Candidiasis in Surgi-
cal patients. Surgery, Gynecology and Obstetrics 134,
819 - 825 (1972)

7. BODEY G. P.: Fungal infections complicating acute leukemia. J. Chr. Dis. 19, 667 (1966)

8. BODEY G. P.: Fungal infections in the cancer patient. S. Afr. Med. J. 52, 1009 - 1015 (1977)

9. BRANDT G.: Organmykosen - Entzündliche Erkrankungen durch fakultativ pathogene Erreger. Deutsches Ärzteblatt 51/52, 3367 - 3371 (1979)

10. CHEN T. Y., J. H. Webster: Oral monilia study on patients with head and neck cancer during radiotherapy. Cancer 34, 246 - 249 (1974)

11. CURTIS G. H., W. Fowler-Bergfeld: Systemic monilliasis. Arch. Dermatol. 99, 121- 123 (1969)

12. DAKTAR I. v.: Das erste parenterale Breitspektrum - Antimykotikum. Janssen-research 25, Düsseldorf (1978)

13. DENNIS D. L., C. G. Peterson, W. S. Fletcher: Candida septicemia in the severely traumatized patient. Journal Trauma 8, 177 - 185 (1968)

14. DRUTZ D. J., R. I. Lehrer: Development of Amphotericin B - resistant Candida tropicalis in a patient with defective leukocyte function. Am. J. Med. SCI. 276, 77 - 92 (1978)

15. EDWARDS Je. Jr., R. Y. Foos, J. Z. Montgomerie, L. B.
Guze: Ocular manifestations of Candida septicemia: review of seventy-six cases of hematogenous Candida endophthalmitis. Medicine 53, 47 - 75 (1974)

16. ELLORHAUI M., C. Schoenborn: Bronchopulmonale Candida-
mykosen. Z. Aertzt. Fortbild. 70, 1201 - 1207 (1976)

17. EZDINLI E. Z., D. D. O'Sullivan, L. P. Wasser, U. Kim,
L. Stutzmann: Oral Amphotericin for Candidiasis in patients with hematologic neoplasms. An autopsy study.
JAMA 243, 258 - 260 (1979)

18. FAUSER U.: Erfolgreiche Therapie einer Candida-Sepsis mit Interstitieller Pilzpneumonie. Dtsch. Med. Wochenschr. 98, 1207 - 1211 (1973)

19. FORTH W., D. Henschler, W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Bibliographisches Institut, Zürich 1977

20. GEFFERTH K.: Die Moniliasis. In: Handbuch der Kinderheilkunde Bd. V. Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1963

21. GLOOR F., T. Wegmann: Pathologie und Klinik der einheimischen Systemmykosen. Chemotherapy 22, 31 - 52 (1976)

22. GONZALEZ G.: Esophageal moniliasis. Am J. Roentgenol.
Radium. Ther. Nucl. Med. 113, 233 - 236 (1971)

23. GOODMAN J. S., M. G. Koenig: Amphotericin B - specifics of administration. Mod. treat. 7, 581 - 595 (1970)

24. GRIFFIN J. R., Th. H. Pettit, L. S. Fischmann, R. Y. Foss: Blood born Candida endophthalmitis. A clinical and pathologic study of 21 cases. Arch of Ophthal. 89, 450 (1973)

25. HERMANEK P.: Tonsillen als Ausgangspunkt von Mykosen innerer Organe. Mschr. Ohrenheilk. 100, 125 - 130 (1966)

26. HERMANN J., W. Planert: Generalisierte Candida-Mykosen. Kinderaerztl. Prax. 42, 171 - 177 (1974)

27. JODER P., T. Wegmann: Klinik und Therapie der Organmykosen. Monatskurse f. Aerztl. Fortbild. 28, 708 - 714 (1978)

28. KEHRER E., G. Brandt: Mykosen im Autopsiematerial: Häufigkeit, Lokalisationen und Ursachenspektrum. Mykosen 22, 280 - 288 (1979)

29. KRAUSE W., H. Matheis, K. Wulf: Experimentelle Funglämie und Fungürie durch orale Verabreichung großer Mengen Candida albicans beim gesunden Menschen (Selbstversuch). Arzneim. Forsch. 19, 85 - 91 (1969)

30. KRICH J. A., J. S. Remington: Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukaemia lymphoma. Clin. Haematol. 5, 249 - 310 (1976)

31. MACMILLAN B. G., E. J. Law, I. A. Holder: Experience with Candida infections in the burn patient. Arch. Surg. 104, 509 - 514 (1972)

32. MALE O.: Mikrobiologische und klinische Aspekte der antimyketischen Therapie. Adv. Clin. Pharmacol. 14, 71 - 82 (1977)

33. MALE O., B. Boltz-Nitulescu: Tierexperimentelle Studien über die Resorption von Candida albicans und die intestinale Auslösbarkeit einer Immunantwort. Wien. Klin. Wochenschr. 91, 826 - 830 (1979)

34. MALE O., E. Diem: Die systemische Candidose bei schweren Verbrennungen. Wien. Klin. Wochenschr. 88, 700 - 706 (1976)

35. MEINHOF W.: Gegerwärtiger Stand der antimykotischen Therapie. Monatsschr. Kinderheilk. 127, 175 - 178 (1979)

36. OLIVERO J. J., J. Lozano-Mendez, E. M. Ghafary, G. Eknoyan, W. N. Suki: Mitigation of Amphotericin B nephrotoxicity by Mannitol. Br. Med. J. 1, 550 - 551 (1975)

37. PERRUCHOU A., K. Kobza, C. Kopp, M. Mihatsch, H. Herzog:
Klinik und Therapie der Candidiasis bei pneumologischen
Patienten. Schweiz. Med. Wochenschr. 107, 192 - 194 (1977)

38. RAFF W. K.: Zur Pathogenese, Therapie und Prophylaxe der
Candida-Sepsis. Castellania 2, 211 - 212 Acron. Berlin
(1974)

39. ROSCH J. M., G. J. Pazin, P. Fireman: Reduction of Amphotericin B nephrotoxicity with Mannitol. JAMA. 235, 1995 -
1996 (1976)

40. ROSE H. D.: Venous catheter-associated Candidemia. Am. J.
Med. SCI. 275, 265 - 269 (1978)

41. RUBINSTEIN E., E. R. Noriega, M. S. Simberkoff, R. Holzmann, Jj. Jr. Rahal: Fungal endocarditis: analysis of 24
cases and review of the literature. Medicine 54, 331 -
334 (1975)

42. RUBIO Th., D. H. Riley: Serious systemic infection associated with the use of indwelling intravenous catheters.
Southern Med. J. 66, 633 - 637 (1973)

43. SCHACTER L. P., R. J. Owellen, H. K. Rathbun, B. Buchanan:
Antagonism between Miconazol and Amphotericin B. Lancet 2,
318 (1976)

44. SCHOLER H. J.: Grundlagen und Ergebnisse der antinykotischen Chemotherapie mit 5-Fluorcytosin. Chemotherapy 22, 103 - 146 (1976)

45. SEELIGER H.: Systemmykosen, Epidemiologie und mikroskopisch-serologische Diagnostik. Monatskurse für die aerztliche Fortbildung 27, 736 - 745 (1977)

46. SEELIGER H. P. R., U. Vögtle-Junkert: Die Blutkultur bei Verdacht auf Fungämie und Pilzsepsis. Dtsch. med. Wochenschr. 100, 1190 - 1195 (1975)

47. SILVERMANN E. M., L. E. Norman, R. T. Goldmann, J. Simons: Diagnosis of systemic Candidiasis in smears of venous blood stained with Wright's stain. Am J. Clin. Pathol. 60, 473 - 475 (1973)

48. STONE H. H.: Candidasepsis - ein Überblick. Krankenhausarzt 49, 1 - 10 (1976)

49. STONE H. H., C. E. Geheber, L. D. Kolb, W. R. Kitchens: Alimentary tract colonization by Candida albicans. J. Surg. Res. 14, 273 - 276 (1973)

50. STONE H. H., L. D. Kolb, M. B. Hoover, Z. Cuzzell: Candida-Sepsis. Portals of invasion, tissue-filtration and principals of treatment. Bulletin de la Société Internationale de Chirurgie 34, 193 - 195 (1975)

51. STONE H. H., L. D. KOLB, C. A. Currie, C. E. Geheber,
J. Z. Cuzzell: Candida-Sepsis: pathogenesis and principles of treatment. Annals. Surg. 179, 697 - 711 (1974)

52. TASCHDJIAN C. L., P. J. Kozinn, A. Okas, L. Caroline: Diagnostisch-therapeutische Probleme bei Systemcandidiasis. Mykosen 10, 405 - 410 (1967)

53. TURNIER E., J. H. Kay, S. Bernstein, A. M. Mendez, P. Zubiarte: Surgical treatment of Candida endocarditis. Chest 67, 262 - 268 (1975)

54. VALENTOVA M., M. Klobušický: Amphotericin B - ein wirksames Antibiotikum bei der Behandlung der Colpitis Mycotica. Dermatol. Monatsschr. 159, 436 - 437 (1973)

55. WALTER E.: Biomathematik für Mediziner. Teubner, Stuttgart 1975

56. WEBER K. H., W. Wehmer: Candida -Pleuraempyem nach Tonsillektomie. Dtsch. Med. Wochenschr. 112, 2170 - 2173 (1970)

57. WEGMANN T.: Klinik der Mykosen. Kassenarzt 17, 3883 - 3894 (1977)

58. WEGMANN T.: Möglichkeiten der Identifizierung und speziellen Behandlung von generalisierten Mykosen.
Med. Welt 27, 808 - 812 (1976)
59. WEGMANN T.: Therapie der Pilzkrankungen der Lunge.
Ther. Umsch. 32, 269 - 273 (1975)
60. ZIEROTT G., F. v. Meißner: Die Soorinfektion in der postoperativen Intensivtherapie. Chirurg 44, 509 - 510 (1973)

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Rügheimer für die Überlassung des Themas und im besonderen Herrn OA Dr. Brandl für die über einen langen Zeitraum gehende ungewöhnlich stete Unterstützung und Anregung bei allen während der Studie auftauchenden Problemen danken.

Weiterhin danke ich den Ärzten und dem Pflegepersonal der Chirurgischen Universitätsklinik, des Chirurgischen Wachsaaes sowie des Institutes für Anaesthesiologie und Intensivmedizin.

Mein besonderer Dank gilt Frau OA Dr. Hauck für die Betreuung durch die Hautklinik der FAU, FrI. Weber und insbesondere Herrn Thomek für fotografische Beratung und Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Becker und Herrn Dr. Romig vom Pathologischen Institut der FAU danke ich für die freundliche Unterstützung und Beratung hinsichtlich der histologischen Auswertung der Organblöcke.

Ebenso richtet sich mein Dank an Herrn Prof. Dr. Estler vom Pharmakologischen Institut der FAU für die Hilfe bei der Abklärung spezifischer pharmakologischer Probleme.

LEBENS LAUF

Am 11. August 1948 wurde ich als zweites Kind des techn. Kaufm. Siegfried Rettig und seiner Ehefrau Käthe, geb. Gerhard, in Braunschweig geboren.

Schulbildung:

- 1954 - 1958: Volksschule in Frankfurt/Main und Essen
1958 - 1964: Realschule in Essen
1964 - 1968: Kaspar-Zeuss-Gymnasium Kronach
23. 7. 1968: Reifezeugnis

Wehrdienst:

- 1968 - 1970: In Mengen
1970 - 1972: In Roth bei Nürnberg
Entlassen 30. 9. 1972 als Leutnant d. R.

Studium an der Universität Erlangen-Nürnberg:

Wintersemester 1972/73: Betriebswirtschaft

Sommersemester 1973: Chemie

Ab Wintersemester 1973/74 Fachrichtung Medizin.

26. März 1976: Ärztliche Vorprüfung
26. Aug. 1977: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15. März 1979: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ausbildung im Praktischen Jahr:

17. 4. 1979 - 3. 8. 1979: Universitäts-Frauenklinik Erlangen
6. 8. 1979 - 23.11. 1979: Chirurgische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen
26.11. 1979 - 16. 3. 1980: Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen
16. 6. 1980: Ärztliche Prüfung bestanden.

Ab Wintersemester 1980/81 weiterhin immatrikuliert zur Vollendung
der Promotionsarbeit.

